

## Экстрацеллюлярный матрикс как информационная клеточная микросреда

Наумова Л.А., Стародумова В.А.

Сургутский государственный университет (СурГУ)  
Россия, 628412, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, ул. Ленина, 1

### РЕЗЮМЕ

Рассматриваются современные представления о роли экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и клеточных элементов соединительной ткани (СТ) в тканевом гомеостазе в норме и патологии. Работы последних лет отражают смещение интересов при исследовании многих патологических процессов, в частности опухолевого роста, в область состояния ЭЦМ и клеток СТ, которые рассматриваются как активные компоненты ткани, определяющие процессы пролиферации, дифференцировки клеток, миграции и апоптоза. К важнейшим свойствам ЭЦМ, привлекающим внимание исследователей, относится механотрансдукция, ведущая к активации цитоскелетных механизмов и различных сигнальных клеточных путей; моделирование эффектов цитокинов, факторов роста и гормонов; поддержание ниш стволовых клеток; влияние на возникновение и течение опухолевого процесса, в частности формирование опухолевого поля и преметастатических ниш, а также эпителио-мезенхимальный переход. Важным объектом исследования в настоящее время являются и клетки СТ, в частности фибробласты – основные продуценты компонентов ЭЦМ. Внимание исследователей привлекают, прежде всего, опухоль-ассоциированные фибробласты, фенотип которых формируется в ткани задолго до появления опухоли. Расширение представлений о роли ЭЦМ и клеточных элементов СТ в тканевом гомеостазе определяет новые подходы к лечению многих заболеваний – органических склерозов, опухолей и других.

**Ключевые слова:** экстрацеллюлярный матрикс, эпителио-стромальные отношения и канцерогенез, фибробласт, опухолевое поле, преметастатические ниши.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Для цитирования:** Наумова Л.А., Стародумова В.А. Экстрацеллюлярный матрикс как информационная клеточная микросреда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 215–225. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-215-225>.

---

## Extracellular matrix as a cellular information microenvironment

Naumova L.A., Starodumova V.A.

Surgut State University  
1, Lenina Str., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Area – Yugra, 628412, Russian Federation

### ABSTRACT

The article discusses modern ideas about the role of extracellular matrix (ECM) and cellular elements of connective tissue (CT) in tissue homeostasis in normal and pathological conditions. The works of recent years reflect a shift of interests concerning the study of many pathological processes, particularly carcinogenesis, to the state of the ECM and CT cells, which are considered as active components of the tissue that determine the processes of cellular proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. The most important properties of the ECM attracting the

---

✉ Наумова Людмила Алексеевна, e-mail: [naumovala@yandex.ru](mailto:naumovala@yandex.ru).

attention of researchers include mechanotransduction, leading to the activation of cytoskeletal mechanisms and various cell signaling pathways; modeling of the effects of various cytokines, growth factors, and hormones; maintenance of the stem cell niches; influence on the emergence and course of the tumor process, in particular, formation of a cancerized field and premetastatic niches; and the epithelial-mesenchymal transition (EMT). Currently, CT cells are also an important object of study, in particular, fibroblasts, which are the main producers of ECM components. The attention of researchers is directed primarily to cancer-associated fibroblasts, the phenotype of which forms in the tissue long before the tumor appears. New knowledge about the role of ECM and CT cells in tissue homeostasis determines new approaches to treatment of many diseases, such as systemic sclerosis, tumors, etc.

**Key words:** extracellular matrix, epithelial-stromal relations and carcinogenesis, fibroblast, field cancerization, premetastatic niches.

**Conflict of interest.** The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors received no specific funding for this work.

**For citation:** Naumova L.A., Starodumova V.A. Extracellular matrix as a cellular information microenvironment. Extracellular matrix as a cellular information microenvironment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 215–225. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-215-225>.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно изменились представления об экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ), который ранее рассматривался преимущественно как архитектурная поддержка клеток и тканей. Многочисленные исследования подтверждают, что ЭЦМ – физиологически активный компонент живой ткани, ответственный за важнейшие процессы в жизни клетки и ткани. ЭЦМ (волокнистые структуры и основное вещество) наряду с разнообразными клеточными элементами (фибробластами, макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками, эндотелием микрососудов) относится к компонентам соединительной ткани (СТ), функционирующей в норме и патологии на основе кооперативного взаимодействия и обратных связей ее клеток между собой, с ЭЦМ, с клетками крови и паренхимы органов (или эпителием слизистых оболочек) [1–3].

Благодаря обратной связи между клеточными элементами и их микросредой, эволюционирующей в процессе развития тканей, формируется уникальный молекулярный состав ЭЦМ, оказывающий мощное влияние на биохимические и биофизические процессы в клетках посредством адгезивных контактов между клеткой и белками ЭЦМ и определяющий клеточно-матриксные (эпителио-стромальные) взаимодействия [4].

К важнейшим свойствам ЭЦМ, привлекающим в настоящее время внимание исследователей, относится механотрансдукция, ведущая к активации цитоскелетных механизмов и различных сигнальных клеточных путей; моделирование эффектов различных сигнальных молекул, позволяющее определять систему СТ как важнейшую информационную среду организма

[2]; поддержание ниш стволовых клеток, влияние на процессы возникновения и течение опухолевого процесса, в частности формирование опухолевого поля и премеастиатических ниш, а также эпителио-мезенхимальный переход. Новые знания о роли ЭЦМ и клеточных элементов СТ в сохранении тканевого гомеостаза важны для понимания тактики лечения многих заболеваний, включая опухолевый процесс.

## ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ ЖИВОЙ ТКАНИ

ЭЦМ – это сложный трехмерный комплекс, представленный волокнистыми структурами или различными типами коллагенов (в настоящее время их известно 28) и разнообразными белками основного вещества (гликопротеинами и протеогликанами), который формирует клеточное микроокружение, обуславливающее межклеточные и клеточно-матриксные адгезионные контакты, и ответствен за полярность клеток, клеточный фенотип, процессы пролиферации, миграции и межклеточной коммуникации [4–6].

Компоненты ЭЦМ создаются и аранжируются резидентными клетками в соответствии с особенностями данной ткани. Так, в интерстициальной строме преобладает коллаген I и V типов, в базальных мембранах – коллаген IV типа. Основными продуцентами компонентов ЭЦМ являются фибробласты – важнейшие клетки СТ [4, 7].

Как сеть белков, с которыми могут связываться различные сигнальные молекулы, ЭЦМ управляет важнейшими процессами в жизни клеток и ткани через моделирование эффектов факторов роста (ФР),

цитокинов (ЦК) и гормонов, при этом сам как высоко динамичная структура постоянно remodelируется матриксными металлопротеиназами (ММП) при участии их тканевых ингибиторов и различных ФР [4, 7, 8].

Большинство посттрансляционных изменений ЭЦМ не кодируются ДНК, а являются следствием физиологических и патологических процессов в тканях. К факторам посттрансляционных изменений ЭЦМ относятся изменения активности ММП (при воспалении, фиброзировании), процессы нитрозилирования и гликозилирования белков ЭЦМ, сшивание и изомеризация, значительно изменяющие вязкость, упругость и жесткость ЭЦМ. Посттрансляционное remodelирование ЭЦМ может быть как следствием патологического процесса, так и звеном его патогенеза, например при развитии фиброза и рака. Так, свойствами сигнальных молекул начинают обладать продукты деградации коллагена II типа, образующиеся при ревматических заболеваниях и попадающие в системный кровоток [4], а образующийся при деградации коллагена XVIII типа эндостатин оказывается самым мощным антиангиогенным фактором [7].

К основным функциональным модификаторам ЭЦМ относятся протеогликианы – протеины, содержащие ковалентно с ними связанные гликозаминогликаны. Гликозаминогликаны – длинные отрицательно заряженные дисахаридные повторы, которые представлены гепарин-сульфатом, хондроитин/дерматан-сульфатом, гиалуронатом или кератинсульфатом. Среди протеогликанов выделены трансмембранные (интегрины, синдеканы, дискоидины), перичеллюлярные (перлекан, декорин и др.) и протеогликианы внеклеточных пространств (гиалектаны и пять классов протеогликанов, содержащих лейцин, или SLRPs) [4].

Протеогликианы играют основную роль в передаче сигналов от ЭЦМ к клетке и являются, по сути, рецепторами клетки к адгезивным молекулам ЭЦМ, отвечают за взаимодействие клетки с микросредой или межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, участвуют в гидратации тканей, фибриллообразовании коллагена, модулируют эффекты ФР, ЦК, влияют на пролиферацию, адгезию клеток, репаративные процессы и опухолевый рост [4, 7, 8].

К важнейшим гликопротеинам ЭЦМ относятся ламинин и фибронектин. Ламинин – тримерный гликопротеин, состоящий из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей, которые могут формировать до 60 уникальных ламининов. В настоящее время известно только 16 комбинаций. Благодаря связыванию интегринов, ламинины способны создавать динамическую связь между клеткой и ЭЦМ. Фибронектин как многодоменный белок обеспечивает механочувствительную связь между клеткой и ЭЦМ и формирование фибриллярной сети [4].

Таким образом, белковые молекулы ЭЦМ рассматриваются как паракринные сигнальные молекулы, оказывающие, наряду с ФР, ЦК и гормонами, глубокое влияние на тканевой гомеостаз.

## МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА

Без ощущения своего механического окружения клетка не может существовать – подвергаться пролиферации и дифференцировке. Жесткость своего микроокружения клетки оценивают с помощью ламеллиподий и универсальных трансмембранных белков ЭЦМ – интегринов и синдеканов. Интегрины, являющиеся основными механосенсорами клетки, с одной стороны, через различные комбинации своих гетеродимеров связываются с фибронектином, ламинином и коллагенами ЭЦМ, с другой – посредством винкулинов, талинов и других белков – с внутриклеточным актиновым цитоскелетом, механически интегрируя внеклеточные и внутриклеточные компартменты. Процесс улавливания клеткой механических свойств окружающей микросреды и ее реакция на биофизические свойства ЭЦМ называется механотрансдукцией [4, 9].

Конформационные изменения цитоплазматических доменов интегринов ведут к активации нескольких сигнальных путей клетки, связанных с активностью киназ и фосфотаз, в частности митоген-активированных протеинкиназ (MAP) и Rho GTPase (гуанозинтрифосфат фосфотазы). Связь синдеканов с фибронектином приводит к синергии действия интегрин и синдекана в отношении активации сигнальных каскадов посредством киназы фокальной адгезии (ФАК) и последующей стабилизации фокального адгезивного комплекса. Клетки ткани обладают разнообразными рецепторами для различных компонентов ЭЦМ [4, 6, 10]. Так, CD34 является рецептором для гиалуронана, 67kDa ламинин-рецептор – для ламинина, дискоидин-домен-рецептор (DDPs) – для коллагена [4, 5, 11].

Механочувствительность адгезионных комплексов, образованных интегринными и синдеканами, является в настоящее время областью активных исследований, но еще очень многое предстоит выяснить о путях, обеспечивающих опосредованные ЭЦМ клеточные ответы [4, 7, 9].

Для передачи внешней информации биохимические и биофизические ретрансляторы работают совместно. Предполагается, что одновременное взаимодействие тысяч рецепторов интегрин с сайтами связывания в сетях анизотропного ЭЦМ позволяет клеткам иметь топологическое описание химических и механических свойств микроо-

кружения, с последующим преобразованием этой информации во внутриклеточные сигналы, генерирующие соответствующие клеточные ответы, например положение, или полярность клеток, дифференцировку, рост, а также такие фундаментальные процессы, как синтез белка и регулирование энергетических процессов [9]. Одним из ярких примеров механочувствительного генетического регулятора является пара транскрипционных коактиваторов – *yes*-ассоциированного белка (*YAP*) и транскрипционного коактиватора, связанного с *PDZ*-мотивом (*TAZ*). Та роль, которую *YAP/TAZ*, являющиеся протоонкогенными регуляторами транскрипции, играют в клеточных процессах, отражает значение механотрансдукции как в норме (регенераторные процессы), так и в патологии, в частности при развитии фиброзов и рака [4, 7, 12].

Установлено, что при культивировании дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток (*MSCs*) в остециты, миоциты или нейроны зависит от эластичности коллагеновых матриц, т.е. механотрансдукции. При блокировании миозина II – ключевой молекулы механотрансдукционных сигнальных путей, *MSCs* становятся не чувствительными к эластичности ЭЦМ и ее влиянию на процессы дифференцировки. Состав ЭЦМ, или градиент адгезии (*haptotaxis*), – координированный процесс между адгезией и антиадгезией, существенно влияет на скорость миграции клеток. Так, выраженная миграция фибробластов наблюдается при культивировании на фибронектине, а ее отсутствие – при культивировании на смеси фибронектин/ламелин или ламелине [4]. По сути, ЭЦМ действует как динамический план развития клетки, что лучше всего отражают феномены ветвления, отпочковывания и образования трубчатых структур в процессе эмбриогенеза [4].

Таким образом, пространственная ориентация клеток и тканевой гомеостаз в целом определяются механотрансдукцией, или биофизическими сигналами из ЭЦМ, преобразующимися в клетке в биохимические регулирующие транскрипцию генов. Дисрегуляция ремоделирования ЭЦМ, в частности при развитии фиброзов, существенно изменяет судьбу клеток и ведет к развитию различных заболеваний – патологии сердечно-сосудистой системы, костно-суставной системы и опухолевому росту [4, 8, 9, 11].

## **ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС В ПОДДЕРЖАНИИ НИШ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Важнейшим свойством ЭЦМ является поддержание ниш стволовых клеток [4, 13]. Ниша формируется ансамблем стромальных клеток и производимых ими

компонентов ЭЦМ, характеризуется, прежде всего, пространственной организацией, обеспечивает межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, необходимые для осуществления соответствующего направления дифференцировки эмбриональных стволовых клеток, дающих начало различным клеточным линиям, или соматических стволовых клеток, необходимых для восстановления тканей [14].

Поддержание ниш стволовых клеток имеет решающее значение для нормального функционирования, прежде всего, эпителиальных тканей, относящихся к пограничным тканям организма и характеризующихся не только высокой интенсивностью физиологической регенерации, но и высокой частотой повреждений и интенсивной репаративной регенерацией [3, 13, 14]. Вместе с тем и в тканях, клетки которых ранее считались постмитотическими, низкий уровень клеточного обновления поддерживается в течение жизни благодаря нишам стволовых клеток [14].

Ниша представлена самими стволовыми клетками, их потомством и специфическим для ниши ЭЦМ и обеспечивает интеграцию различных получаемых стволовыми клетками сигналов – ауто-, паракринных и системных, а также клеточно-матриксных сигналов через рецепторы адгезии и механотрансдукцию, что позволяет координировать ответы стволовых клеток на изменяющиеся потребности тканей. Стромальные клетки, в частности фибробласты, играют активную роль в поддержании ниш резидентных стволовых клеток посредством активации сигнальных путей *Wnt*, *Notch* и *BMP* [13].

Методология сохранения ниш стволовых клеток доказывает, что для их поддержания недостаточно только адгезии к базальной мембране, пролиферативная способность клеток связана с их пространственным расположением и воздействием механической силы, в частности – вращательной силы для обеспечения ориентации митотического веретена во время конечной фазы клеточного цикла [15]. Функция многих стволовых клеток снижается в течение жизни, что может лежать в основе старения организма [14], а также формирования различных видов патологии. Так, установлено, что со старением ниш стволовых клеток эндометрия во многом связано развитие привычных выкидышей [16].

Прогресс в понимании закономерностей существования ниш стволовых клеток (идентификация нишевых факторов и сигнальных путей) может иметь большое значение для регенеративной медицины и тканевой инженерии [13, 14]. Хотя в настоящее время сформированы некоторые представления о межклеточном и клеточно-матриксном взаимодействии в нишах резидентных стволовых клеток (хорошо, в

частности, изучены ниши стволовых клеток кожи, кишки, волосяного фолликула, молочной железы и нервных стволов), многие компоненты ниш стволовых клеток пока еще не ясны [14]. Так, актуальным остается вопрос клеточной дедифференцировки – возвращения дифференцированных клеток к менее дифференцированному состоянию (стволовой клетке) в пределах своей клеточной линии при потере ниш стволовых клеток в данной ткани (в частности, слизистой оболочке желудка) для осуществления репаративных процессов [13].

### **ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС И ЭПИТЕЛИО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД**

К наиболее ярким примерам влияния физико-химических свойств ЭЦМ на фенотип и поведение клеток является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), или феномен трансдифференцировки, когда эпителиальные клетки приобретают подвижный фибробластоидный, или мезенхимальный, фенотип. Программа ЭМП, наряду с аналогичным переходом в эндотелии сосудов, или эндотелиально-мезенхимальным переходом (ЭндМП), выявила общность механизмов, работающих как в эмбриогенезе и при заживлении ран, так и в процессе канцерогенеза, в частности при формировании раковых стволовых клеток и на этапе инвазивного опухолевого роста [8, 17–19].

Активация и экспрессия вызывающих ЭМП-транскрипционных факторов происходит через различные сигнальные пути – Wnt-путь, Sonic Hedgehog (Shh), Notch и другие, которые могут запускаться как разными ФР – трансформирующим фактором роста бета (TGF $\beta$ ), костным морфогенетическим белком (BMP), эпидермальным фактором роста (EGF), фактором роста фибробластов (FGF), инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF1), фактором роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарным фактором роста (PDGF), так и сигналами из ЭЦМ, а также действием гипоксии. Клетки могут по-разному интегрировать определенные сигналы или реагировать на внеклеточные молекулы с различной чувствительностью, в зависимости от их состояния и микроокружения [18].

ЭМП ассоциируется с потерей присущей эпителиальным клеткам апико-базальной полярности, плотных межклеточных контактов с участием адгезивных молекул (клаудинов, окклюдина, E-кадгерина), обеспечивающих формирование эпителиального пласта, расположенного на базальной мембране, которая в норме представлена коллагеном IV типа и ламинином, а также утратой экспрессии эпителиальных маркеров – цитокератинов. Вследствие утраты межклеточных контактов и изменения полярности

клетки эпителия приобретают фибробластоидный, или мезенхимальный, фенотип, но параллельно изменяется и состав ЭЦМ, в котором преобладают фибронектин, N-кадгерин, коллагены I и III типов, и уже изменившие фенотип клетки начинают экспрессировать мезенхимальные маркеры – виментин, фибробластспецифический белок-1 (FSP-1),  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -SMA). Приобретенный подвижный мезенхимальный фенотип позволяет клеткам осуществлять инвазию через базальный слой с последующей миграцией вдоль секретируемого фибронектинового матрикса [17, 18].

Не исключается, что ЭМП и обратный мезенхимально-эпителиальный переход существуют как бинарные состояния клетки. Гибкая природа эпителиального/мезенхимального состояния делает этот процесс трудно уловимым для наблюдения [18].

При ЭМП в ЭЦМ резко возрастает количество коллагена I и III типов. Помещение эпителиальных клеток на матрицы из этих типов коллагена может индуцировать ЭМП посредством различных сигнальных путей. Пути передачи сигнала ЭМП индуцируют также экспрессию генов, кодирующих MMP-2 и MMP-9, которые расщепляют коллаген IV типа в базальной пластинке, облегчая инвазию опухоли [8, 18, 19].

По мере изменения состава ЭЦМ увеличивается и количество интегринов на поверхности клетки, что способствует прогрессированию ЭМП. Связывание латентного TGF $\beta$  с интегринными  $\alpha$ V $\beta$ 6 и  $\alpha$ V $\beta$ 8 индуцирует протеолитическое высвобождение латентного ассоциированного пептида (LAP) и активацию TGF $\beta$ . В ответ на передачу сигналов TGF $\beta$  увеличивается синтез коллагена I типа и фибронектина, которые вносят дополнительный вклад в ЭМП, поэтому локальное накопление TGF $\beta$  ассоциируется с риском инициации опухолевого роста через развитие ЭМП, снижение же экспрессии TGF $\beta$  ослабляет ЭМП, инвазию и саму опухолевую трансформацию.

Коллаген I типа вызывает, в свою очередь, фосфорилирование I $\kappa$ B (ингибитор  $\kappa$ B) через интегрин-связанную киназу (ILK), ведущее к увеличению количества локализованного в ядерной области NF- $\kappa$ B (ядерный фактор транскрипции каппа Би), который стимулирует экспрессию Snail1 и лимфоидный энхансер-связывающий фактор-1 (LEF1) и индуцирует ЭМП. Увеличение количества коллагена I типа активирует также JNK-путь, фармакологическое ингибирование которого отменяет, в частности, коллаген-опосредованную миграцию и метастазирование клеток рака молочной железы. Взаимодействие субъединиц интегрин b1 с коллагеном I типа в ЭЦМ коррелирует с прямым подавлением E-кадгерина и индукцией N-кадгерина [18, 19].

Ремоделирование ЭЦМ не только изменяет типы матриксных белков, которые взаимодействуют с клеточной мембраной, но и влияет на среду растворимых цитокинов, способствующих ЭМП [18]. ЭМП предшествует появлению у опухолевых клеток свойств стволовых клеток [17, 20], которые представляют собой небольшую часть популяции опухолевых клеток, способных к самообновлению, генерации неоднородности популяции опухолевых клеток, их метастазированию [21–23] и возникновению вторичных опухолей [24].

### **ЗНАЧЕНИЕ ДИСРЕГУЛЯЦИИ МОЛЕКУЛ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА**

Современные представления о канцерогенезе активно смещаются в направлении важной роли в этом процессе ЭЦМ, формирующего клеточную микросреду и активно регулирующего клеточную пролиферацию, адгезию, миграцию и апоптоз [4, 18, 25–27]. Влияние ЭЦМ на дифференцировку клеток доказано, в частности, возвращением опухолевым клеткам молочной железы нормального фенотипа при культивировании их на базальной мембране, созданной на основе 3D-субстратов, покрытых антителами, блокирующими  $\beta$ -интегрин [4].

К основным компонентам ЭЦМ, взаимодействующим с опухолевыми клетками, относятся фибронектин, ламинин, коллаген, протеогликаны и гликозаминогликаны, в частности гиалуроновая кислота (ГК). ГК играет решающую роль в определении компрессионных свойств большинства тканей, участвует в постоянном ремоделировании ЭЦМ, в том числе в период эмбриогенеза и при репарации, через взаимодействие с клетками иммунной системы участвует в опухолевом ангиогенезе и является важным модулятором поведения различных клеток в микроокружении опухоли [27]. ГК является как индуктором сигнала для ЭМП, так и субстратом для миграции клеток, поэтому изменение концентрации ГК в некоторых тканях (молочная железа, предстательная железа) рассматривается как предиктор малигнизации [4, 8, 27].

Образование комплекса ГК-СД44 вызывает активацию сигнализации RhoGTP-азы, ведущую к структурным изменениям в сборке актина, реорганизации цитоскелета, активации транскрипции, росту опухолевых клеток, их миграции и инвазии, нарушению эндотелиального барьера. Многие точные механизмы влияния ГК на иммунные клетки пока не известны, но это взаимодействие может как стимулировать опухолевый ангиогенез, так и ингибировать рост опухоли через индукцию активного иммунного ответа. Одним из эффектов ГК-СД44-сигнализации оказыва-

ется вовлечение  $\beta$ -катенина – основного белка Wnt-сигнального пути, который контролирует клеточную поляриность, пролиферацию, а также ряд факторов ангиогенеза – VEGF-A97, II-898. На изучении этих механизмов базируется разработка антиангиогенной терапии опухолей, причем последняя оказывается более эффективной в сочетании с  $\alpha$ -интерфероном и химическими ингибиторами синтеза ГК [27].

Важнейшую роль в опухоль-стромальных отношениях играют опухоль-ассоциированные фибробласты (CAFs), которые представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, формирующуюся из различных клеток, включая резидентные фибробласты стромы, эндотелиальные, гладкомышечные клетки, адипоциты и сосудистые перicytes [28–30]. Не исключается, что источником CAFs могут быть и эпителиальные клетки, подвергшиеся ЭМП [30]. Важную роль в формировании CAFs отводят костно-мозговым стромальным клеткам, рекрутируемым в микроокружение опухоли под действием выделяемых опухолевыми клетками хемокинов (CCL12, CCL16 и др.) и дающим начало MSCs [28, 29, 31].

Между опухолевыми эпителиоцитами и CAFs формируются перекрестные пути взаимодействия посредством выделяемых клетками в межклеточное пространство экзосом – внеклеточных везикул диаметром от 30 до 100 нм, осуществляющих перенос информации, благодаря содержанию в них различных биомолекул – белков, фрагментов ДНК, липидов, различных ФР и микроРНК, протеолитических ферментов [8, 17, 30, 32]. Обмен экзосомами определяет изменение спектра экспрессируемых фибробластами генов – активируется VCAM-1 интегрин  $\alpha$ -4-сигнальный путь, увеличивается уровень фибронектина в ЭЦМ, усиливается экспрессия VCAM-1-рецепторов в эндотелиоцитах [17]. CAFs начинают выделять различные ЦК (TGF $\beta$ , CCL-10, CCL-5 и др.), моделирующие поведение как иммунных клеток (макрофагов, лимфоцитов), так и опухоли [17, 30, 33]. Так, позитивные по CD9 экзосомы фибробластов при скиррозном типе рака желудка стимулируют миграцию и инвазию опухолевых клеток, ассоциирующуюся с увеличением экспрессии MMP-2 [32].

Таким образом, CAFs начинают играть активную роль в опухолевой прогрессии и метастазировании, обуславливая потерю экспрессии E-кадгерина и развитие ЭМП [34]. В процессах ангиогенеза, формировании иммунного статуса микроокружения опухоли и развитии лекарственной устойчивости они становятся основными клетками опухолевой стромы и могут быть одной из важных терапевтических мишеней [29–31, 33].

Более того, в последние годы показано, что изменения стромы и появление CAFs-подобного фе-

нотипа фибробластов могут предшествовать образованию опухоли или появлению злокачественных эпителиальных клеток, так как секретируемые CAFs факторы увеличивают пролиферативную активность и мутагенез в эпителиальных клетках, активируют ангиогенез, нарушают межклеточные адгезионные контакты и подавляют апоптоз, инициируя злокачественный фенотип в морфологически и генотипически нормальных эпителиальных клетках [30].

Установлено, что CAFs-подобные фибробласты характеризуются снижением экспрессии CD36 (гликопротеин, экспрессируемый на поверхности большинства клеток), ассоциирующейся с высокой продукцией коллагенов и фибронектина [30]. Такие CAFs-подобные фибробласты были получены, в частности, от здоровых женщин с высокой маммографической плотностью, в сравнении с фибробластами, полученными от женщин с низкой плотностью маммограмм, их отличала выраженная способность к десмоплазии [35]. При предопухолевых изменениях стромы в различных ее клетках (адипоцитах, фибробластах, эндотелиоцитах, иммунных клетках) наблюдается снижение экспрессии CD36 с нарушением их функционального состояния. Так, супрессия CD36 в эндотелиоцитах сопровождается нарастанием ангиогенеза, в преадипоцитах – нарушением их дифференцировки в адипоциты, в иммунных клетках – увеличением популяции макрофагов M2-фенотипа [30].

Репрессию CD36 связывают с эпигеномными изменениями – метилированием ДНК, модификацией гистонов и структуры нуклеосом или изменениями в экспрессии микроРНК, ведущими к изменению экспрессии генов, характерных для состояния CAFs [30, 36]. Фенотип CAFs ассоциируется с дисрегуляцией различных сигнальных путей – TGF $\beta$ , BMP, Wnt, Sonic hedgehog (Shh), PDGF и ряда других [30].

В качестве одного из механизмов, способствующих росту и метастазированию опухоли, рассматривается иммунная модуляция и развитие воспаления, обусловленные CAFs. Иммуносупрессивное действие CAFs в микроокружении опухоли опосредуется через активацию в них гликопротеина Chitinase 3Like1 (Chi3l1), который определяет способность фибробластов управлять поведением опухоли, ее провоспалительным и иммунным окружением, в частности способствует росту опухоли и сдвигу баланса иммунной системы ко 2-му типу иммунитета [33].

CAFs могут представлять собой основной клеточный компонент стромы опухоли и являться основным источником соединительнотканых компонентов ЭЦМ и различных классов протеолитических ферментов. Так, при раке молочной железы, раке поджелудочной железы CAFs могут составлять до

80% опухолевой массы, обуславливая выраженный десмопластический процесс [8, 30].

При увеличении массы опухолевых клеток их тканевое микроокружение начинает испытывать «твердый стресс», обуславливающий сжатие кровеносных и лимфатических сосудов микроциркуляторного русла, деформацию здоровой ткани и увеличение ее ответного сопротивления, которое, в свою очередь, вызывает «твердый стресс» в опухолевых клетках, что ведет к изменению экспрессии генов, увеличению скорости пролиферации и миграции опухолевых клеток. Формирующаяся в зоне опухоли компрессия микроциркуляторного русла обуславливает также снижение эффективности химио- и иммунотерапии [4, 8].

Выраженная десмоплазия при раке поджелудочной железы связана с активацией звездчатых миофибробластоподобных клеток, поддерживающейся увеличением механической плотности микросреды, что отражает формирование положительной обратной связи. Секретируемая опухолевыми клетками лизилоксидаза (LOX) отвечает за сшивание коллагена и эластина и увеличение жесткости ЭЦМ, что ведет к активации интегринов и нарастанию Rho-генерируемому напряжению клетки и ее облегченному движению по утолщенному и выровненному коллагену.

Инактивация способности звездчатых клеток ремоделировать ЭЦМ предотвращает механическое высвобождение TGF $\beta$  из его латентной формы, сохраняющаяся же ригидность опухоли индуцирует высокую экспрессию TGF $\beta$  и ЭМП, а «твердый стресс» усиливает гипоксию опухолевых клеток, их пролиферативную активность и устойчивость к химиотерапии. Инактивация механосенсорной и ремоделирующей способности звездчатых клеток может быть одним из направлений лечебной стратегии. Так, трансретиноевая кислота подавляет механочувствительность звездчатых клеток путем снижения сократительной способности актомиозина (MLC-2), что отключает обратную положительную связь повышенной жесткости ЭЦМ и активации звездчатых клеток, в результате чего снижается фиброзирование и инвазивность опухолевых клеток [4].

Модулирующее влияние на опухолевую микросреду оказывают различные компоненты ЭЦМ и клетки стромы (макрофаги, дендритные клетки, различные популяции лимфоцитов). Так, увеличение в опухолевом микроокружении количества опухоль-ассоциированных макрофагов ведет к увеличению синтеза фибробластами коллагена I, VI и XIV типов и через моделирование активности ММП сопровождается осаждением, сшиванием и выпрямлением коллагеновых волокон, что облегчает процессы инвазии опухолевых клеток [37]. Тучные клетки также влияют

на ремоделирование ЭЦМ, процессы инвазии и метастазирования опухолевых клеток, ангиогенез посредством выделяемых ими нейтральных протеаз (химазы, триптазы), изменяющих активность ММП, выделение гистамина, гепарина и различных факторов роста – VEGF, FGF, TGF $\beta$ , фактора некроза опухоли альфа и отдельных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8) [38].

Таким образом, опухолевые клетки изменяют микроокружение, в котором они растут, взаимодействуя с клетками СТ и ЭЦМ и наоборот, что может обуславливать как благоприятные условия для роста опухоли, инвазии и метастазирования, так и неблагоприятные, в частности через активацию иммунной системы. Результаты исследований последних лет резко контрастируют с исторически сложившимися представлениями об инициации опухолевого роста в эпителиальных клетках вследствие возникающих в них мутаций. При некоторых видах рака строма выходит за рамки роли посредника опухолевого процесса. Изменения в сигнальной и транскрипционной программе стромальных клеток могут предшествовать (или действовать независимо) от изменений в эпителиальных клетках и фактически выступать в качестве драйвера опухолевого процесса [25, 27, 30, 35], что резко меняет терапевтическую стратегию с направленностью ее на возвращение исходного фенотипа элементам стромы. Такая терапия может быть направлена на удаление САFs через вмешательство в их выживаемость или нормализацию их фенотипа через управление протуморогенными сигналами [20, 30].

## ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС И ОПУХОЛЕВОЕ ПОЛЕ

Именно с системой СТ (ее клеточным составом, характером ЭЦМ, спектром сигнальных молекул, активностью ММП и их ингибиторов) тесно связана концепция опухолевого поля, сформулированная Р. Виллисом еще в 1953 г. и активно разрабатываемая в настоящее время [39–43]. Основные положения концепции – неодномоментность трансформации; мозаичность гистологической картины; рост опухоли как за счет трансформации клеток, попавших в зону поля, так и за счет опухолевой пролиферации; рецидивы, обусловленные не столько радикальностью лечения, сколько сохранением данного поля или формированием нового с возникновением опухоли по тем же законам, хорошо подтверждаются на практике [39, 44].

Как первые признаки формирования опухолевого поля рассматриваются зоны дисплазии и возникновения сосудов, при этом размеры поля могут составлять часть или распространяться на весь орган. В представлениях одних авторов, поле ассоциируется с генетическими и эпигенетическими повреждениями эпителия,

граничащего с зоной опухолевого роста [45–47], других – характером экспрессии протеаз и их ингибиторов, воспалительных медиаторов и иммунных сигнальных молекул, в частности, большое значение придается присутствующей линии макрофагов, накоплению Tregs-лимфоцитов [40–43], а также метаболическому и гормональному статусу перитуморозной зоны [48].

Теория опухолевого поля постоянно пересматривается и обновляется, базируясь в целом на сложном взаимодействии между стромальными и опухолевыми клетками посредством меняющих микросреду опухоли различных сигнальных молекул (ФР, ЦК, хемокинов), среди которых в последнее время большое значение придается нарушению регуляторной роли микроРНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции генов [34, 43]. Так, при раке желудка отмечается увеличение активности ряда микроРНК (hsa-miR-10a, hsa-miR-483; hsa-miR-664a), регулирующих гены онкосупрессоры – APC, RUNX1, PTEN, TP53 и других, что, в свою очередь, является следствием развивающегося в перитуморозной зоне хронического воспаления [47].

Проявлением опухолевого поля становится эволюция соматических клеток, в результате которой клетки приобретают отдельные фенотипические характеристики (очаговая гиперплазия, метаплазия, дисплазия), пока не полностью отвечающие опухолевому фенотипу. В основе этой эволюции оказываются проонкогенные мутации, обуславливающие формирование «мутантного клона», растущего с образованием полей клеток, предрасположенных к прогрессированию изменений до опухолевых клеток, при этом важнейшее значение имеет клеточная микросреда [43, 46]. В этом контексте предопуховые заболевания, характеризующиеся повышенным риском развития опухолевого процесса, представляют собой пример опухолевого поля [43, 46]. Наилучшим образом это документируют такие предопуховые заболевания, как пищевод Барретта, простатическая интраэпителиальная неоплазия, в молочной железе – протоковая карцинома *in situ*, отражающие рост мутантных клеточных линий, эволюционирующих по пути к раку [43].

Косвенным показателем эволюции поля, или высокого риска опухолевой трансформации, является генетическое, или клональное, разнообразие клеток в пределах поля. Существование опухолевого поля ставит ряд практически важных вопросов. Возможна ли медикаментозная модификация опухолевого поля, например использование нестероидных противовоспалительных препаратов, снижающих частоту мутаций при пищевод Барретта, или аспирина и 5-аминосалицилатов при воспалительных заболеваниях кишечника для профилактики колоректального рака? Так,



эффективность лечения в пределах опухолевого поля при предопухолевых заболеваниях доказана в отношении плоскоклеточного рака кожи [46]. Нужно ли одновременно с опухолью удалять опухолевое поле, обуславливающее риск метастатических опухолей? Также встает вопрос о методах визуализации поля (диспластических поражений) во время операции [43].

## ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС В ФОРМИРОВАНИИ ПРЕМЕТАСТАТИЧЕСКИХ НИШ

В последние годы значительно эволюционизировали представления о взаимодействии между опухолью и ЭЦМ в процессе ее прогрессии и метастазирования. Показано, что первичные опухоли обладают способностью индуцировать на расстоянии такую микросреду, которая будет поддерживать рост попавших туда опухолевых клеток. Эта вновь сформированная на удалении от первичного опухолевого очага микросреда получила название преметастатической ниши (PMN) [4, 49, 50]. Попавшие в кровоток из первичного очага опухолевые клетки погибают в огромном количестве, и только часть из них способна выживать и прогрессировать, оказываясь в PMN [8, 49].

Секретируемые факторы опухолевого происхождения (tumor-derived secreted factors – TDSFs) и опухолевые экзосомы, а также привлекаемые с их помощью стромальные, иммунные клетки и клетки костно-мозгового происхождения через установление сложной межклеточной коммуникации определяют развитие в PMN таких процессов, как ремоделирование ЭЦМ, ангиогенез, иммуносупрессия, органотропизм и характер экспрессируемых клетками ниш биомаркеров [4, 49].

Предполагается, что ремоделирование ЭЦМ (накопление фибронектина, сшивка коллагена с помощью LOX) в PMN происходит до миграции в них опухолевых клеток из первичного очага, а затем попавшие в сосуды опухолевые клетки накапливаются именно в PMN, отличающихся большей жесткостью ткани (этот процесс известен как durotaxis) [4, 49]. Важная роль в модификации ЭЦМ принадлежит также ферменту пролил-4-гидроксилазе (P4HA), экспрессия которого нарастает под действием гипоксии и (или) TGF $\beta$  и который обуславливает отложение коллагена высокой стабильности.

Фибронектин и гиалуронан ЭЦМ определяют направленную миграцию и увеличение метаболической активности опухолевых клеток. Фибронектин способствует также рекрутированию из костного мозга моноцитов, трансформирующихся в экспрессирующие VEGFR1 макрофаги. Появляющиеся в PMN благодаря лейкотриеновой сигнализации ней-

трофилы (в частности, в PMN легких) также участвуют в формировании иммуносупрессивной среды путем ингибирования CD8+ Т-лимфоцитов [49].

Многие механизмы формирования PMN пока остаются не ясными, в частности механизм тропизма метастазирования к определенным органам, хотя недавние исследования показали, что опухолевые экзосомы имеют специфические паттерны экспрессии интегринов, определяющие органотропизм. Экзосомная протеомика выявила, что экзосомные интегрины  $\alpha\beta 4$  и  $\alpha\beta 1$  тесно связаны с метастазированием в легкие, а экзосомный интегрин  $\alpha\nu\beta 5$  – с метастазированием в печень. Прицельное удаление этих интегринов снижает поглощение экзосом резидентными клетками ткани и метастазирование в легкие и печень [4].

Предполагается, что лечение рака может стать более эффективным при направленности его в том числе на различные механизмы метастазирования, в частности экзосомный механизм. Экзосомы, вероятно, могут использоваться и как средство доставки лекарственных препаратов в опухолевые клетки, но многие функции и механизмы обмена экзосом еще предстоит изучить [4, 49, 50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, работы последних лет отражают смещение интересов при исследовании многих патологических процессов, в частности опухолевого роста, в область состояния ЭЦМ и клеточных элементов СТ. Экстрацеллюлярный матрикс и клетки СТ, прежде всего фибробласты, рассматриваются как активные компоненты ткани, определяющие процессы пролиферации, дифференцировки клеток, миграции, апоптоза, а также не только прогрессирования и метастазирования опухолей, но и инициации опухолевого роста.

В работах последних лет ткань (как и составляющие ее элементы) рассматривается как эмерджентная структура, которая больше, чем простая сумма, составляющих ее частей. Уникальные свойства ткани возникают из коллективного поведения составляющих ее компонентов, а архитектурные (структурные), временные и динамические аспекты существования ткани интегрируются через петли обратной связи, что, например, наглядно отражается в формировании опухолевого поля [30]. Такое понимание ткани, в частности клеточно-матриксных взаимодействий, определяет совершенно новую тактику в лечении многих заболеваний и, прежде всего, опухолевого процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерации (анализ межклеточных взаимодействий). *Архив патологии*. 1991; 7: 7–14.

2. Казначеев В.П., Субботин М.Я. Этюды к теории общей патологии. 2-е изд. Новосибирск, 2006: 256.
3. Наумова Л.А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. URL: [https://surgumed.elpub.ru/jour/article/view/176?locale=ru\\_RU](https://surgumed.elpub.ru/jour/article/view/176?locale=ru_RU).
4. Walker C., Mojares E., Hernández A Del Río. Role of extracellular matrix in development and cancer progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (10). DOI: 10.3390/ijms19103028.
5. Kaushik S., Pickup M.W., Weaver V.M. From transformation to metastasis: deconstructing the extracellular matrix in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016; 35 (4): 655–667. DOI: 10.1007/s10555-016-9650-0.
6. Sun Zhiqi, Guo Shengzhen S., Fässler R. Integrin-mediated mechanotransduction. *JBC.* 2016; 215 (4): 445–456. DOI: 10.1083/jcb.201609037.
7. Karsdal M.A., Nielsen M.J., Sand J.M., Henriksen K., Genovese F., Bay-Jensen A.C., Smith V., Adamkewicz J.I., Christiansen C., Leeming D.J. Extracellular matrix remodeling: the common denominator in connective tissue diseases. Possibilities for evaluation and current understanding of the matrix as more than a passive architecture, but a key player in tissue failure. *Assay Drug Dev. Technol.* 2013; 11 (2): 70–92. DOI: 10.1089/adt.2012.474.
8. Houg D.S., Bijlsma M.F. The hepatic pre-metastatic niche in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol. Cancer.* 2018; 17 (1): 95. DOI: 10.1186/s12943-018-0842-9.
9. Humphries J.D., Chastney M.R., Askari J.A., Humphries M.J. Signal transduction via integrin adhesion complexes. *Cur. Opin. Cell Biol.* 2019; 56: 14–21. DOI: 10.1016/j.ceb.2018.08.004.
10. Сандбо Н., Смольянинова Л.В., Орлов С.Н., Дулин Н.О. Регуляция дифференцировки и функционирования миофибробластов сигнальной системой цитоскелета. *Ученые биологической химии.* 2016; 56 (13): 259–282.
11. Kechagia J.Z., Ivaska J., Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20 (8): 457–473. DOI: 10.1038/s41580-019-0134-2.
12. Habbig S., Bartram M.P., Müller R.U., Schwarz R., Andriopoulos N., Chen S., Sägmüller J.G., Hoehne M., Burst V., Liebau M.C., Reinhardt H.C., Benzing T., Schermer B. NPHP4, a cilia-associated protein, negatively regulates the Hippo pathway. *JBC.* 2011; 193 (4): 633–642. DOI: 10.1083/jcb.201009069.
13. Chacón-Martínez C.A., Koester J., Wickström S.A. Signaling in the stem cell niche: regulating cell fate, function and plasticity. *The Company of Biologists.* 2018; 145 (15). DOI: 10.1242/dev.165399.
14. Pennings S., Liu K.J., Qian H. The stem cell niche: interactions between stem cells and their environment. *Stem Cells Int.* 2018; 1–2: 1–2. DOI: 10.1155/2018/4879379.
15. Miller C., Crampin E., Osborne J. Maintaining the stem cell niche in multicellular models of epithelia. arXiv:1811.10781v1 [q-bio.TO] 27. 2018. <https://arxiv.org/pdf/1811.10781>.
16. Lucas B., Pérez L.M., Gálvez B.G. Importance and regulation of adult stem cell migration. *J. Cell Mol. Med.* 2018; 22 (2): 746–754. DOI: 10.1111/jcmm.13422.
17. Semba S., Kodama Y., Ohnuma K., Mizuuchi E., Masuda R., Yashiro M., Hirakawa K., Yokozaki H. Direct cancer-stromal interaction increases fibroblast proliferation and enhances invasive properties of scirrhous-type gastric carcinoma cells. *Br. J. Cancer.* 2009; 101 (8): 1365–1373. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605309.
18. Gonzalez D.M., Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Science Signaling.* 2014; 7 (344): re8. DOI: 10.1126/scisignal.2005189.
19. Ye X., Weinberg R.A. Epithelial-mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression. *Trends Cell Biol.* 2015; 25 (11): 675–686. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.012.
20. Li H., Xu F., Li S., Zhong A., Meng X., Lai M. The tumor microenvironment: an irreplaceable element of tumor budding and epithelial-mesenchymal transition-mediated cancer metastasis. *Cell Adh. Migr.* 2016; 10 (4): 434–446. DOI: 10.1080/19336918.2015.1129481.
21. Chen C., Zimmermann M., Tinhofer I., Kaufmann A.M., Albers A.E. Epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem(-like) cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2013; 338 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.06.013.
22. Hao J., Zhang Y., Deng M., Ye R., Zhao S., Wang Y., Li J., Zhao Z. MicroRNA control of epithelial-mesenchymal transition in cancer stem cells. *Int. J. Cancer.* 2014; 135 (5): 1019–1027. DOI: 10.1002/ijc.28761.
23. Liu X., Fan D. The epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells: functional and mechanistic links. *Current Pharmaceutical Design.* 2015; 21 (10): 1279–1291. DOI: 10.2174/1381612821666141211115611.
24. Hollier B.G., Evans K., Mani S.A. The epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells: a coalition against cancer therapies. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2009; 14 (1): 29–43. DOI: 10.1007/s10911-009-9110-3.
25. Förster S., Gretschel S., Jöns T., Yashiro M., Kemmer W. THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling. *Mod. Pathol.* 2011; 24 (10): 1390–1403. DOI: 10.1038/modpathol.2011.99.
26. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A.E. Differential network entropy reveals cancer system hallmarks. *Scientific Reports.* 2012; 802. DOI: 10.1038/srep00802.
27. Spinelli F.M., Vitale D.L., Demarchi G., Cristina C., Alaniz L. The immunological effect of hyaluronan in tumor angiogenesis. *Clin. Transl. Immunology.* 2015; 4 (12): 1–9. DOI: 10.1038/cti.2015.35.
28. Augsten M. Cancer-associated fibroblasts as another polarized cell type of the tumor microenvironment. *Front Oncol.* 2014; 4: 62. DOI: 10.3389/fonc.2014.00062.
29. Kasashima H., Yashiro M., Nakamae H., Masuda G., Kinoshita H., Morisaki T., Fukuoka T., Hasegawa T., Sakurai K., Toyokawa T., Kubo N., Tanaka H., Murguruma K., Ohira M., Nakane T., Hino M., Hirakawa K. Bone marrow-derived stromal cells are associated with gastric cancer progression. *Br. J. Cancer.* 2015; 113 (3): 443–452. DOI: 10.1038/bjc.2015.236.

30. Gascard Ph., Tlsty Th.D. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes Dev.* 2016; 30 (9): 1002–1019. DOI: 10.1101/gad.279737.116.
31. Shi Y., Du L., Wang Y. Tumor-associated mesenchymal stem/stromal cell: emerging therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16: 35–52. DOI: 10.1038/nrd.2016.193.
32. Miki D., Zhu P., Zhang W., Mao Y., Feng Zh., Huang H., Zhang H., Li Y., Liu R., Zhang H., Qi Y., Zhu J.-K. Efficient generation of diRNAs requires components in the posttranscriptional gene-silencing pathway. *Scientific Reports.* 2017; 7: 301. DOI: 10.1038/s41598-017-00374-7.
33. Cohen N., Shani O., Raz Y., Sharon Y., Hoffman D., Abramovitz L., Erez N. Fibroblast drive an immunosuppressive and growth-promoting microenvironment in breast cancer via secretion of chitinase 3-like 1. *Oncogene.* 2017; 36 (31): 4457–4468. DOI: 10.1038/onc.2017.65.
34. Dhanota N., Arora S.K. Cancer stem cells: a cause or a consequence of field cancerization. *International Journal of Translational Research.* 2018; 1 (1): 14–16.
35. De Filippis R.A., Fordyce C., Patten K., Chang H., Zhao J., Fontenay G.V., Kerlikowske K., Parvin B., Tlsty Th. D. stress signaling from human mammary epithelial cells contributes to phenotypes of mammographic density. *Cancer Res.* 2014; 74 (18): 5032–5044. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.
36. Kang N., Shah V.H., Urrutia R. Membrane-to-nucleus signals and epigenetic mechanisms for myofibroblastic activation and desmoplastic stroma: potential therapeutic targets for liver metastasis? *Mol. Cancer Res.* 2015; 13 (4): 604–612. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0542.
37. Afik R., Zigmund E., Vugman M., Klepfish M., Shimshoni E., Pasmanik-Chor M., Shenoy A., Bassat E., Halpern Z., Geiger T., Sagi I., Varol C. Tumor macrophages are pivotal constructors of tumor collagenous matrix. *J. Exp. Med.* 2016; 213 (11): 2315–2331. DOI: 10.1084/jem.20151193.
38. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Авдальян А.М., Лубенников В.А., Гервальд В.Я. Тучные клетки и опухолевый рост. *Сибирский онкологический журнал.* 2011; 4 (46): 59–63.
39. Рыков В.А. Опухолевое поле. *Архив патологии.* 1981; 10: 67–69.
40. Stearman R., Dwyer-Nield L., Grady M.C., Malkinson A.M., Yerci M.W. A macrophage gene expression signature defines a field effect in the lung tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2008; 68 (1): 34–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0988.
41. Curtius K., Wright N.A., Graham T.A. An evolutionary perspective on field cancerization. *Nat. Rev. Cancer.* 2017; 18 (1): 19–32. DOI: 10.1038/nrc.2017.102.
42. Braakhuis B.J.M., Brakenhoff R.H., Leemans C.R. Second field tumor: a new opportunity for cancer preventing? *The Oncologist.* 2005; 10 (7): 493–500. DOI: 10.1634/theoncologist.10-7-493 theoncologist.alphamedpress.org/content/10/7/493.
43. Redente E.F., Orlicky D.J., Bouchard R.J. Tumour signaling to the bone marrow changes to the phenotype of monocytes and pulmonary macrophages during urethane-induced primary lung tumorigenesis in A/J mice. *Am. J. Pathol.* 2007; 170 (2): 693–708. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060566.
44. Франк Г.А. Рецидив злокачественной опухоли: понятие, сущность, терминология. *Архив патологии.* 2006; 3: 23–26.
45. Tabor M.P., Brakenhoff R.H., Ruijter-Schippers H.J., van der Wal J.E. et al. Multiple head and neck tumor frequently original from a single preneoplastic lesion. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 105–106. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64266-6.
46. Christensen S.R. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *Journal List. F1000Research.* 2018; 7: 690. DOI: 10.12688/f1000research.12837.1.
47. Pereira A.L., Magalhães L., Moreira F.C., Reis-das-Mercês L., Vidal A.F., Ribeiro-Dos-Santos A.M., Demachki S., Anaissi A.K.M., Burbano R.M.R., Albuquerque P., Dos Santos S.E.B., de Assumpção P.P., Ribeiro-Dos-Santos Â.K.C. Epigenetic field cancerization in gastric cancer: microRNAs as promising biomarkers. *Journal of Cancer.* 2019; 10 (6): 1560–1569. DOI: 10.7150/jca.27457.
48. Кит О.И., Франциянц Е.М., Геворкян Ю.А., Комарова Е.Ф., Сальникова М.М., Малейко М.Л. Состояние стероидного гомеостаза опухолевой ткани различных морфологических форм рака желудка. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2011; 4: 35–38.
49. Doglioni G., Parik S., Fendt S.M. Interactions in the (pre)metastatic niche support metastasis formation. *Frontiers in Oncology.* 2019; 9: 219. DOI: 10.3389/fonc.2019.00219.
50. Guo Ya., Ji X., Liu J., Fan D., Zhou Q., Chen Ch., Wang W., Wang G., Wang H., Yuan W., Ji Zh., Sun Zh. Effects of exosomes on pre-metastatic niche formation in tumors. *Mol. Cancer.* 2019; 18 (39): 39. DOI: 10.1186/s12943-019-0995-1.

## Сведения об авторах

**Наумова Людмила Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии и общей патологии, МИ, СурГУ, г. Сургут. ORCID 0000-0003-1145-3710.

**Стародумова Валентина Анатольевна**, аспирант, кафедра патофизиологии и общей патологии, МИ, СурГУ, г. Сургут. ORCID 0000-0001-8362-0608.

(✉) **Наумова Людмила Алексеевна**, e-mail: naumovala@yandex.ru.

Поступила в редакцию 07.11.2019  
Подписана в печать 30.04.2020