

**В.Ф. Чехун**  
**Н.М. Бережная**

*Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина*

**Ключевые слова:**

*злокачественные опухоли,  
система соединительной  
ткани, клетки стромы,  
экстрацеллюлярный  
матрикс, резистентность  
к химиопрепаратам.*

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ОНКОГЕНЕЗ. III. ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ХИМИОПРЕПАРАТАМ

*Освещены современные представления о роли компонентов соединительной ткани в формировании резистентности злокачественных опухолей к химиопрепаратам. Рассмотрены механизмы участия в резистентности опухолеассоциированных фибробластов, звездчатых клеток, адипоцитов, мезенхимальных стволовых клеток, а также некоторых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Представлена информация о роли микроокружения, гипоксии, экстрацеллюлярных везикул (как опухолевых, так и стромальных клеток) в формировании резистентности. По мере обсуждения делается акцент на перспективах некоторых подходов к преодолению резистентности с участием компонентов соединительной ткани.*

Влияние соединительной ткани на возникновение злокачественных новообразований (ЗН), их прогрессирование и метастазирование — направление, которое сегодня стремительно развивается, что в равной степени связано с получением новых фактов о роли как клеток стромы (КС), так и разнообразных компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) первичных и метастатических опухолей [1, 2]. Уже известно, что практически все КС и компоненты ЭЦМ участвуют в каждом из этапов развития ЗН. В исследованиях последних лет представлены данные, иллюстрирующие, что КС и ЭЦМ могут включаться и в формирование резистентности (Р) к химиопрепаратам, в частности при колоректальном раке (КРР), раке яичника (РЯ), предстательной железы (РП), легкого (РЛ), поджелудочной (РПЖ) и молочной желез (РМЖ) [3–7]. Такой поворот в какой-то мере неожидан, однако, очевидно, закономерен, так как в микроокружении опухоли (МО) все его компоненты постепенно становятся союзниками последней. Поэтому, если перефразировать положение учения А.А. Богомольца, согласно которому строма в условиях нормы — корень жизни, можно сказать, что в условиях опухолевого процесса строма — корень жизни опухоли. Чрезвычайное разнообразие клеточных и внеклеточных компонентов МО отражается во многоплановости их влияния на формирование Р. Соответственно, очевидны и неизбежные сложности систематизации механизмов, формирующих Р на различных уровнях. Если при этом учесть, что уже известные факты стремительно пополняются новыми, то закономерен вопрос: что же имеет первостепенное значение? Ответ на него еще не сформулирован, однако есть все основания полагать, что он не будет однозначным.

### ОБЩИЕ ФАКТОРЫ, ФОРМИРУЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Сегодня сформировалась точка зрения, что ответ на химиотерапию (ХТ) зависит не только от процессов, происходящих в опухолевой клетке (ОК), но и (в большой степени) от сигналов, поступающих из МО [6, 7]. С учетом этого общего принципиального положения есть основание выделить (с позиций современного уровня знаний) несколько ключевых факторов, которые во многом определяют универсализацию влияния МО на течение опухолевого процесса. К ним в первую очередь относятся: гипоксия (ГОКС), экстрацеллюлярные везикулы (ЭВ), цитокины (ЦК). Обозначение этих факторов как общих аргументируется тем, что их влияние наблюдается при росте практически всех ЗН с различиями в степени выраженности, что зависит от локализации и биологических особенностей опухоли. Изучение роли МО не только в характере роста ЗН, но и в формировании Р можно назвать новым направлением.

Что же определяет благоприятный фон для роста опухоли и формирования Р? К механизмам, которые обеспечивают такой фон, в первую очередь следует отнести: повышение локальной проницаемости сосудистой стенки; активацию локальных коагуляционных процессов; деградацию фибриногена, его отложение с последующим ремоделированием ЭЦМ, что индуцирует ОК к миграции и метастазированию [8]; характер коммуникационных связей между клетками КС, ОК и клетками иммунитета (КИ) (что, как правило, сопровождается выделением различных интерлейкинов — ИЛ), с дифференцированным влиянием такого взаимодействия на этапе инициации, прогрессии и метастазирования опухоли.

Понимание роли МО невозможно без учета основополагающего фактора — МО в высшей степени многообразно и изменчиво, что связано с гетерогенностью ОК, изменяющейся на различных этапах опухолевого роста; с разнообразием КС и КИ, с огромным спектром выделяемых ими биологически активных веществ МО; с особенностями влияния ЭЦМ на рост опухоли в зависимости от локализации процесса. В конечном итоге создается сложная система коммуникационных связей между всеми составляющими опухоли. Спектр таких связей постоянно расширяется по мере изучения роли ЭВ, источником которых могут быть все клетки МО.

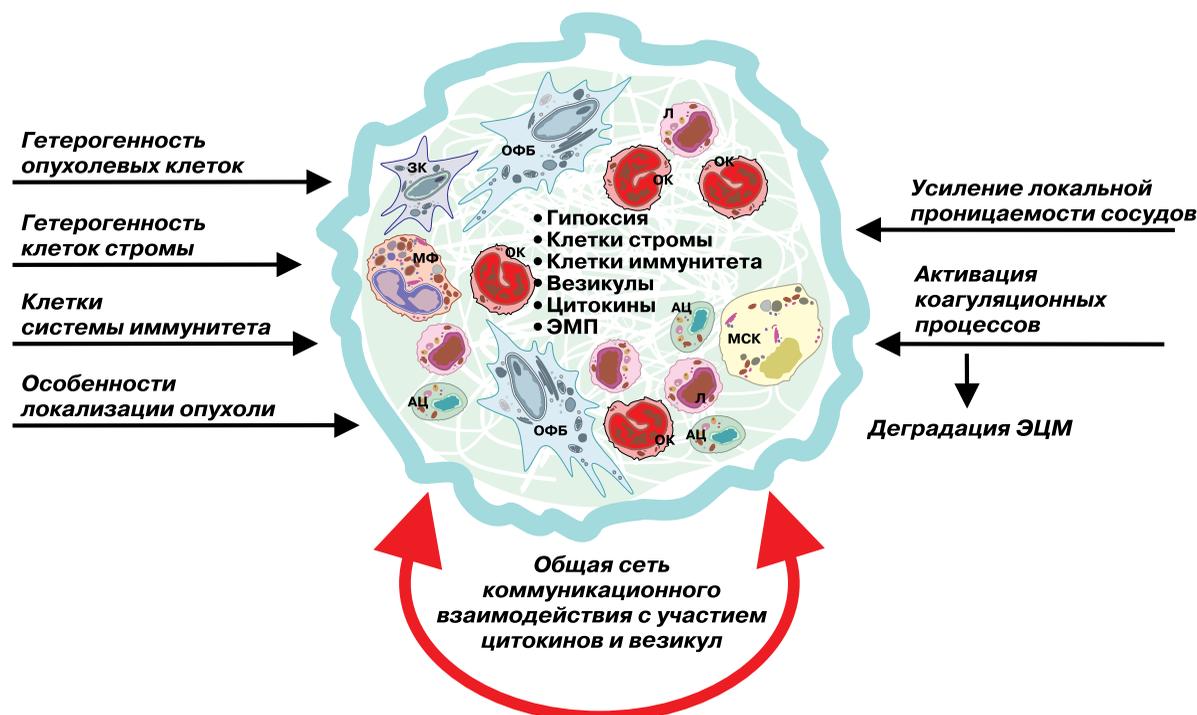
Ориентируясь на данные изучения РМЖ, отмечают, что уровень ответа на ХТ зависит не исключительно от особенностей ОК, но и от сигналов, поступающих из МО. Именно в ответ на эти сигналы формируется другой фенотип ОК, обладающий Р, которая не преодолевается химиопрепаратами. Нельзя не отметить чрезвычайную сложность выделения значимых факторов в каждом конкретном случае. Препятствием этому являются не только различия в МО той или иной опухоли, но и широкое фенотипическое разнообразие ОК как при сравнении отдельных ЗН, так и в пределах одной и той же опухоли [7]. Представления о роли МО в формировании Р пополняются новыми данными, многие из которых имеют принципиальный характер. Например, отмечено, что в МО, наряду с уже известными премеагастатическими и васкулярными нишами, образуются и ниши, в которых сохраняется

небольшая популяция ОК, ускользающих не только от химио-, но и радиационной терапии. Не менее интересно, что в формировании ниш принимают участие не только опухолеассоциированные фибробласты (ОАФ), но и нормальные — факт, который ставит много вопросов и подлежит дальнейшему изучению [9, 10].

Без уменьшения значения всех компонентов МО представляется важным отметить особую роль ГОКС, ЭВ, Цк (рис. 1).

Известно, что ГОКС — обязательный и патогенетически чрезвычайно важный спутник опухолевого процесса; степень ее выраженности определяет многие клинические, биологические и молекулярные особенности ЗН [11]. Каждая опухоль реализует возможности для выживания по-разному. Например, при изучении рака шейки матки показано, что ГОКС резко снижает апоптоз, обуславливает агрессивность, что, как правило, сочетается с развитием Р [12].

Влияние ГОКС реализуется благодаря гипоксия-индуцибельным факторам (hypoxia-inducible factors — HIFs), из которых в настоящее время в развитии Р наиболее изучен HIF-1 с описанием нескольких возможных механизмов действия. В частности, HIF-1 индуцирует во многих клетках экспрессию генов, ответственных за химиорезистентность. Примером этому является экспрессия гена *MDR-1* в условиях ГОКС, что показано при изучении клеток РМЖ. Подтверждением влияния HIF-1 служат опыты с ингибированием активности этого



**Рис. 1.** Основные факторы, определяющие особенности МО. АЦ — адипоцит; Л — лимфоциты; МСК — мезенхимальные стволовые клетки; МФ — макрофаги; ОФБ — опухолеассоциированные фибробласты. Здесь и далее: ЗК — звездчатые клетки

фактора, что отчетливо снижало уровень экспрессии гена *MDR-1* [13]. Имеет принципиальное значение, что HIF-1 рассматривается как ключевой регулятор композиционного состава ЭЦМ, который несет ответственность за его ремоделирование: ГОКС способствует экспрессии гена коллагена, как показано при изучении клинического материала от больных РМЖ [14]. В условиях ГОКС создаются предпосылки для приобретения резистентного фенотипа в результате взаимодействия HIF-1 с транскрипционным фактором TAZ — процесс, который происходит при участии IL-6, IL-8 и активации сигнального пути Akt/ $\beta$ -катенина [15]. Чрезвычайно важна способность ГОКС усиливать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что к настоящему времени показано при многих опухолях. Влияние HIF-1 на ЭМП может осуществляться различными путями. Например, при РПЖ усиливается активация спинальной мышечной атрофии типа II (SMA II), а при КРР активируется другой сигнальный путь — PI3K/Akt [16–18]. Под влиянием HIF-1 находятся и стволовые клетки опухоли, а также стромы.

Заключение К. Velaei и соавторов [7] звучит убедительно: дальнейшее понимание того, каким образом ГОКС приводит к развитию Р, может оказаться эффективным для повышения результативности терапии и уменьшения ее токсического воздействия.

Данные литературы последних лет убеждают, что в развитие Р могут включаться и **экзосомы** (то есть ЭВ) [19], что вызывает большой интерес, связанный с возможностями влияния на очень многие процессы, происходящие в МО. Представления об экзосомах начали формироваться сравнительно давно (1978 г.), что дало возможность уже тогда описать их биологические функции, которые связывают с наличием в ЭВ РНК, miRNA, фрагментов ДНК, липидных и белковых молекул и др. ЭВ имеют в диаметре 30–100 нм, их морфология напоминает чашку и блюдце — «*cup and dish*» [22, 24, 25]. Наличие биологически активных веществ в ЭВ объясняет широту их влияния на многие физиологические процессы, а также воспаление, нервные болезни, иммунологические расстройства, опухолевые процессы и др. [26]. При развитии ЗН экзосомы различного происхождения могут усиливать пролиферацию клеток; активировать ангиогенез; усиливать формирование преметастатических ниш; включаться в формирование химиорезистентности [20, 21]; взаимодействуя с различными типами клеток МО, способствовать его ремоделированию [22, 23].

Формирование Р с участием ЭВ объясняется их способностью усиливать пролиферацию ОК, активировать ангиогенез и участвовать в формировании преметастатических ниш [20, 27]. Есть много доказательств, что ЭВ (наряду с Цк и другими медиаторами) могут быть охарактеризованы как основные компоненты межклеточных взаимодействий различных клеток МО, что определяет их принципиальное и закономерное значение в патогенезе раз-

вития различных ЗН (меланома, рак желудка, РМЖ, глиобластома) [24, 28, 29]. Не менее важно, что экзосомы могут быть селективными маркерами отдельных стадий онкогенеза и потенциальной мишенью для терапии [30, 31].

Несмотря на новизну вопроса, уже сегодня можно выделить несколько путей влияния ЭВ на формирование Р с дифференцированной оценкой значения экзосом КС и ОК. ОК выделяют несколько типов ЭВ, которые различаются по размеру и свойствам, что выявлено при исследовании многих ЗН [28, 32, 33]. В ОК представлены различные типы ЭВ, доминирующими являются экзосомы размером 30–40 нм. В ОК содержатся и экзосомы большого размера — **онкосомы**, которые нагружены большим количеством биологически активных веществ [30, 31, 34, 35], что обеспечивает разнообразие путей их влияния на формирование Р. Онкосомы способны включаться в сигналы, с помощью которых ОК осуществляет взаимодействие с другими клеточными структурами. Показано также, что онкосомы могут препятствовать связыванию химиопрепаратов с ОК: при переносе онкосом ОК с гиперэкспрессией Her2 в культуру Her2<sup>+</sup> клеток РМЖ, чувствительных к трастузумабу (гуманизированные МкАТ против Her2), в последних наблюдали развитие Р в результате ингибирования активности этих антител [36].

Кроме того, экзосомы ОК участвуют в выбросе из клетки лекарственных препаратов и их метаболитов — *drug efflux* [37]. Перенос miRNA из экзосом клеток резистентного РПЖ в клетки химиочувствительной опухоли приводил к развитию Р последней [44].

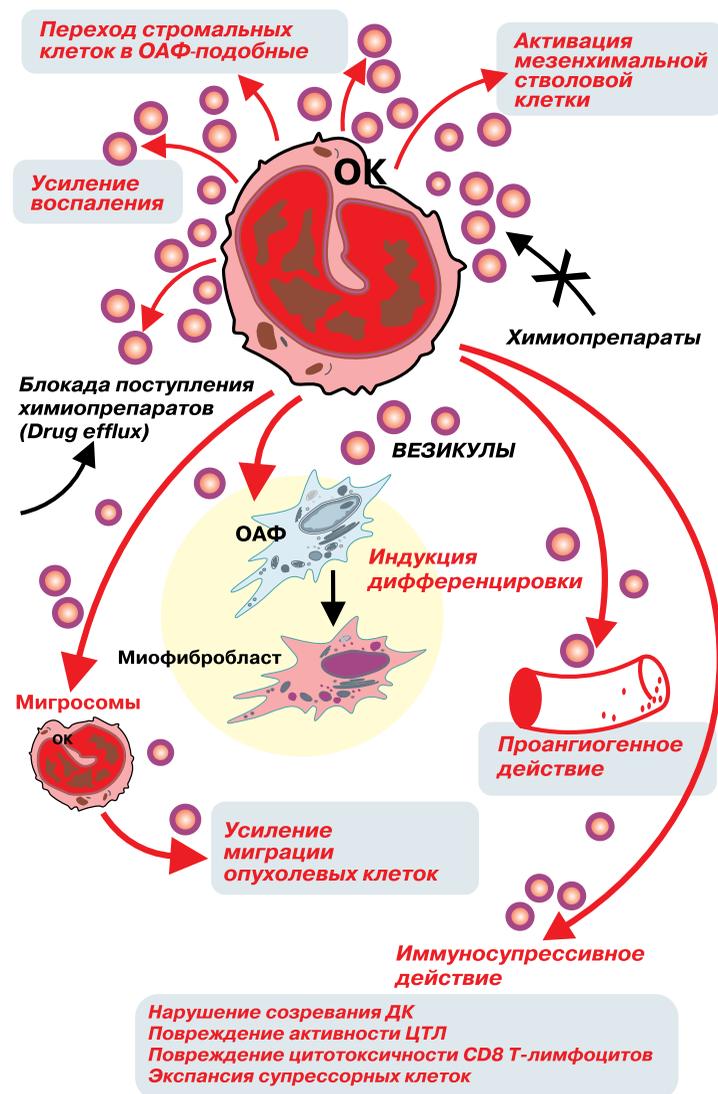
ЭВ ОК индуцируют и поддерживают дифференцировку фибробластов в миофибробласты — процесс, который происходит с участием TGF $\beta$  [38–40]. Онкосомы, в частности выделенные из клеток РЯ, обладают способностью активировать мезенхимальные стволовые клетки (МСК) жировой ткани и индуцировать приобретение ими свойств, характерных для миофибробластов, что поддерживает рост опухоли [41]. Аналогичной способностью обладают и клетки РМЖ [42]. При определенных условиях некоторые онкосомы проявляют проангиогенную способность, которая может сочетаться с иммуносупрессирующим действием [43].

Новая информация об ЭВ ОК показывает, что некоторые из них обладают избирательностью действия. Так, описан вариант экзосом — миграсомы, которые оказывают выраженное влияние на миграцию ОК [45]. Экзосомы ОК включаются в воспаление, прогрессию и индуцируют переход стромальных клеток в клетки, подобные ОАФ [46, 47]. Такие данные были получены при культивировании клеток РП человека (линий LNCaP и PC3) в условиях ГОКС [48]. Экзосомы ОК могут приводить к экспансии костномозговых клеток с последующим формированием метастатического фенотипа — процесс, который наблюдался при меланоме и осуществлялся

через тирозинкиназу рецепторного типа MET; эффект снижался при применении ингибитора этого рецептора [49].

Факт увеличения количества ЭВ ОК по мере роста опухоли нередко сочетается с появлением в этих экзосомах miRNA, число последних резко увеличивается при РМЖ, а также других опухолях [50, 51]. Закономерное увеличение ЭВ по мере роста опухоли ставит вопрос о возможности клинического использования, в частности, содержания miRNA-21 в качестве нового биомаркера для диагностики рака человека [52].

Существует еще один очень важный аспект действия экзосом ОК. Речь идет об их влиянии на КИ, которое должно быть предметом отдельного рассмотрения. Тем не менее, обсуждая эффекты ЭВ ОК, было бы необоснованным оставить этот вопрос без внимания. Выяснилось, что ЭВ не только формируют Р, но и обуславливают развитие иммуносупрессии, что вызвало новую волну интереса к ним [53].



**Рис. 2.** Пути включения везикул ОК в формирование резистентности. ДК — дендритные клетки; ЦТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты

Опухолевые ЭВ нарушают созревание дендритных клеток с последующей ингибированием противоопухолевого иммунитета; селективно повреждают активность цитотоксических  $CD8^+$  Т-лимфоцитов вследствие способности взаимодействовать с рецептором Т-лимфоцитов (TCR) и IL-2R, что сопровождается апоптозом этих клеток. Взаимодействие ЭВ ОК с естественными киллерами приводит к нарушению их активности в результате дисфункции этих клеток, что ассоциировано с влиянием TGF $\beta$  и отмечено при миелоидной лейкемии (авторы предполагают возможность аналогичных взаимоотношений и при других ЗН). Экзосомы опухоли способны опосредовать свои негативные эффекты с участием не только TGF $\beta$ , но и IL-10, индуцируя экспансию супрессорных клеток — Treg [54–56]. Из этого неполного перечня негативных влияний на иммунитет следует, что ЭВ имеют широкий спектр воздействия с различными точками приложения. Это направление исследований начало активно развиваться, и есть основания надеяться, что полученные данные откроют новые возможности воздействия на систему иммунитета при опухолевом росте.

Основные пути включения ЭВ ОК в формирование Р представлены на рис. 2.

В отличие от экзосом ОК информации о роли экзосом КС существенно меньше. Первое сообщение об этих ЭВ было опубликовано в 2012 г. и показало, что ОАФ-зависимые ЭВ стимулируют подвижность клеток РМЖ, усиливают их активность и метастазирование [57]. Стало также известно, что они индуцируют трансформацию КС в ОАФ-подобные клетки.

В настоящее время получен ряд данных о путях включения экзосом КС в формирование Р. ОАФ-зависимые ЭВ способны влиять на раковую стволовую клетку и снижать чувствительность к ХТ, что показано при КРР после обработки клеток опухоли культуральной средой, в которой культивировались раковые стволовые клетки. В результате развивалась химиорезистентность к флуороурацилу или к препаратам платины — процесс, который происходит с участием сигнального пути Wnt3a [58]. Несколько неожиданными оказались данные, что miRNA-21 молодых КС после переноса в клетки РЯ супрессирует апоптоз, обуславливает развитие Р к паклитакселу и формирует злокачественный фенотип путем активации Araf-1 [29]. Этот факт авторы объясняют необходимостью наличия miRNA-21 для миграции ОК, без влияния на их дифференцировку. Показано также, что экзосомы КС, перенесенные в ОК, расширяют спектр Р к химиопрепаратам в результате активации пути NOTCH3 [59].

Экзосомы опосредуют синергическое взаимодействие между ОК и КС, что проявляется усилением пролиферации ОК [60]. С участием ЭВ КС формируется и Р к антиангиогенной терапии: эндотелиальные клетки приобретают Р к антиангиогенным препаратам путем повреждения процесса гликозилирования рецептора VEGFR2. В этих случаях наблюдается инфильтрация опухоли клетками миелоидного ряда — макрофагами (миелоидзависимыми нейтрофилами) [61]. Рис. 3 отражает пути включения ЭВ КС в формирование Р.

Подводя итоги далеко не полного изложения информации о роли экзосом, следует повторить, что механизмы их действия крайне разнообразны. Однако есть несколько фактов общего порядка, которые объединяют значение ЭВ как в опухолевой прогрессии, так и в формировании Р. К ним прежде всего следует отнести широкую сеть взаимодействия ЭВ с компонентами МО при учете того, что влияние ЭВ выходит за его пределы и распространяется на среду, окружающую МО — environment, усиливая инвазию и метастазирование [62–65]. Сегодня не остается сомнений в том, что наряду с классическим фактором межклеточных взаимодействий — Цк — существует большая группа ЭВ, которые с полным основанием следует также отнести к важнейшим факторам межкоммуникационных взаимодействий [29]. Приведенные данные объясняют, почему X. Zhang очень четко определил роль экзосом при раке: «Маленькая частица, но большой игрок» [66].

Механизмы участия ЭВ в онкогенезе еще не в полной мере раскрыты. Остается неясным, кооперируют ли различные экзосомы между собой или их действие может иметь антагонистический характер. Выяснение этого вопроса поможет в дифференцированной оценке роли различных ЭВ. Предстоит также выяснить, всегда ли они участвуют в механизмах инициации опухолевого роста или возможна их роль и в механизмах защитной адаптации ОК; не исключено, что ЭВ могут включаться в различные стадии опухолевого процесса. Возможно также, что в зависимости от этапа роста опухоли ЭВ способны реализовывать различные механизмы [30, 31]. Однако уже имеющихся данных достаточно, чтобы с должным оптимизмом рассматри-

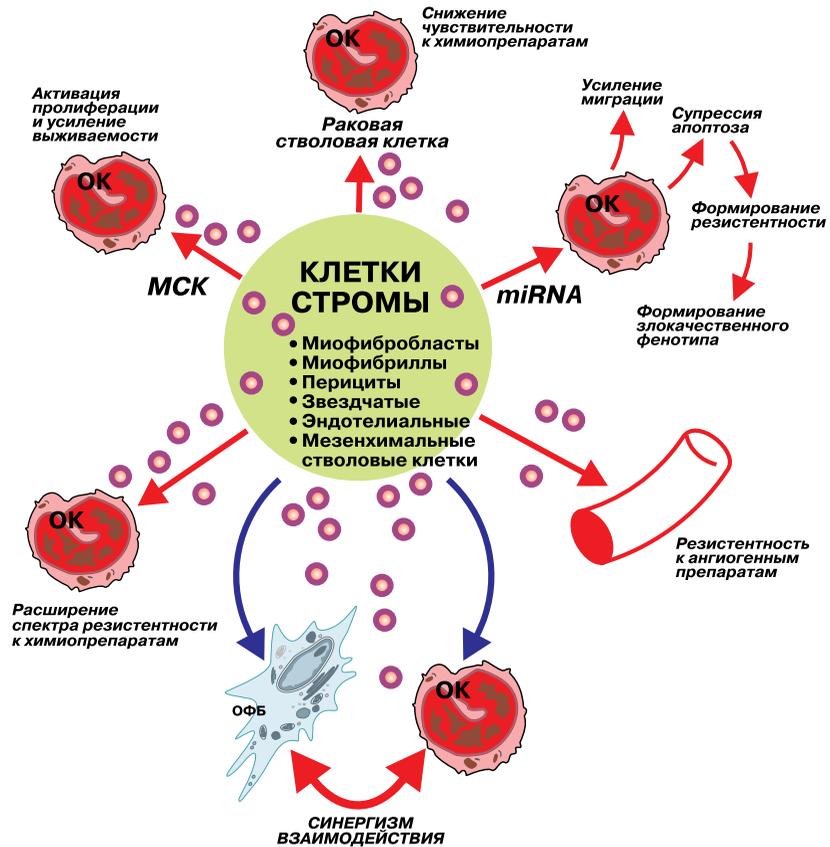


Рис. 3. Пути включения различных КС в формирование Р. ОФБ — опухолеассоциированные фибробласты; МСК — мезенхимальная стволовая клетка

вать ЭВ как новое направление в изучении МО [67]. В такой же мере трудно возразить против того, что данные об экзосомах могут быть не только использованы в диагностике, но послужить основой перспективного направления в терапии, при которой мишенью станут собственно ЭВ [68].

Система Цк, количество которых в настоящее время исчисляется несколькими сотнями, во-первых, является основным координатором межклеточных взаимодействий, а во-вторых — регулятором функций многих клеток, обеспечивая клеточный, тканевый и системный гомеостаз [69]. Естественно, что все влияния Цк осуществляются и в МО, а характер этих воздействий определяется не только биологическими свойствами Цк, но и особенностями опухоли, ее локализации и этапом развития. Сложность развивающихся взаимоотношений определяется тем, что практически все клетки МО (ОК, КС, КИ) являются источником продукции тех или иных Цк. Исследованию роли Цк в опухолевом процессе посвящено очень много работ. Существенно меньше исследований связано с изучением роли Цк в формировании Р к химиопрепаратам. Как известно, эффекты Цк не только разнообразны, но отличаются и разнонаправленностью действия. Особенности МО каждой конкретной опухоли отличаются, и действие Цк проявляется по-разному. Особое значение в формировании цитокиновой сети при-

надлежит фибробластам не только потому, что они являются самой представительной популяцией КС, но и потому, что фибробласты — один из основных источников Цк в МО.

Сегодня известно, что многие Цк могут участвовать в формировании Р, но, как показано многими исследователями, особое значение имеют фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF $\beta$ ). Есть основания рассматривать TGF $\beta$  как индуктор Р, так как ингибиторы этого фактора могут ее прерывать [70].

### КОМПОНЕНТЫ СТРОМЫ (КЛЕТКИ, ЭЦМ) И ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Приведенные данные показывают, что развитие опухолевого процесса, включая формирование Р, происходит при обязательном участии описанных выше факторов МО с различиями в их выраженности в зависимости от локализации опухоли и ее биологических свойств. Изучение роли компонентов стромы в формировании Р — направление, которое находится на первых этапах своего развития. Тем не менее накапливаются данные, которые показывают, что как КС, так и структуры ЭЦМ могут быть активными участниками этого феномена.

Как отмечалось, основной клеточный состав стромы представлен фибробластами; это объясняет, почему их роль в опухолевом процессе наиболее изучена (в определенной степени это касается и их участия в формировании Р). Значение других КС как в опухолевом процессе вообще, так и в формировании Р изучено значительно меньше. Этот пробел в настоящее время начинает восполняться, что дает возможность говорить об участии в Р и таких клеток, как адипоциты, ЗК, МСК.

**Фибробласты** — наиболее представительная популяция КС и после их трансформации в ОАФ; содержание последних в различных опухолях колеблется от 70 до 90%. ОАФ характеризует не только количественное превосходство, но и их способность включаться во все этапы опухолевого процесса и изменять устойчивость к различным воздействиям [53]. Различные источники происхождения, локализация, особенности МО, фенотипические различия даже в пределах одной опухоли — факты, свидетельствующие, что ОАФ являются гетерогенной популяцией [71, 72]. Естественно, что разнообразие источников и свойств ОАФ обосновывает и разнообразие ответа на ХТ [73, 74].

Трансформация фибробластов в ОАФ происходит при участии различных Цк, однако основную роль в формировании Р отводят HGF, EGF, TGF $\beta$ , которые активно секретируются резидентными фибробластами [71, 75–77]. В отличие от этого ОАФ, происходящие из других источников, продуцируют Цк, которые играют главную роль в индукции ЭМП [78]. Необходимо подчеркнуть, что ГОКС способствует проявлению свойств ОАФ, и именно в та-

ких условиях формируется уникальный фенотип, характеризующий Р [76]. Можно констатировать, что ОАФ обладают большими возможностями включения в формирование Р, а взаимодействие ОАФ с ОК следует рассматривать как обязательное условие для индукции различных процессов как в ОК, так и в МО. Итогом такого взаимодействия, как правило, является формирование злокачественного фенотипа с выраженными метаболическими изменениями в ОК и развитие Р [78].

Влияние ОАФ в полной мере проявляется (особенно в условиях ГОКС) после их взаимодействия с ОК, что сопровождается активацией различных сигнальных путей и в конечном итоге приводит к развитию Р. В частности, при изучении влияния HGF, продуцируемого клетками РЯ, резистентными к паклитакселу (линии SKOV3 и HO-8910), показано, что ОАФ активируют сигнальный путь с Met PI3K/Akt [79]. Во взаимодействии ОАФ с ОК РПЖ участвует другой сигнальный путь, в индукции которого важное место занимают GM-CSF и IL-6 (способствующие активации JAK/STAT, mTOR); развитие Р сочетается с усилением активности NF-kB [76, 80]. Изучение клеток РМЖ позволило выявить еще один путь, связанный с регулятором клеточного цикла p21, который выделяется ОАФ под влиянием TGF $\beta$ . В результате установлено: p21 ОАФ важен для индукции миграции клеток под воздействием TGF $\beta$  [81].

ОАФ являются источниками многих Цк, которые включаются в формирование злокачественного фенотипа с выраженной Р. Лидирующую роль, как уже было отмечено, играют HGF, EGF, TGF $\beta$ . Значение этих Цк объясняется, во-первых, тем, что они включаются практически во все процессы, происходящие в МО, а во-вторых, усиливают пролиферацию, выживание и инвазию ОК. Есть основания говорить об особой роли HGF, так как описана HGF-зависимая форма Р к гепатинибу — ингибитору тирозинкиназы, что выявлено при РЛ с мутантным EGF-R [83]. Наряду с указанными Цк активное участие принимают и компоненты ЭЦМ, в частности коллаген I типа и матриксная металлопротеиназа 9 [82]. ОАФ секретируют также подоплатин (podoplanin), который рассматривают как новый фактор развития Р. Подоплатин индуцирует агрегацию тромбоцитов, его уровень повышается во многих опухолях; относится к I типу трансмембранных сиаломуциноподобных гликопротеинов [84]. Несмотря на то что механизм действия подоплатина недостаточно ясен, предполагается, что его наличие связано с первичной Р ОК с мутациями EGFR, что изменяет сигнальный путь EGFR/TRIs [85–87].

Способность ОАФ (или их факторов) участвовать в формировании Р посредством воздействия на экспрессию рецепторов EGF в ОК зарегистрирована при различных опухолях: плоскоклеточном раке головы и шеи (изменение чувствительности к препаратам ХТ) [96], РМЖ (изменение чувстви-

тельности к тамоксифену), РЛ (индукция Р к ингибиторам тирозинкиназы EGFR) [83, 97].

Чрезвычайно важно для понимания роли ОАФ в опухолевом процессе принятие во внимание их способности включаться в ЭМП. Усиление этого феномена под влиянием ОАФ — закономерный процесс, наблюдается при разных опухолях и может осуществляться с помощью различных механизмов, что, как правило, приводит к формированию Р. Убедительным примером сочетания ЭМП и Р, в частности к тамоксифену, могут быть клетки РМЖ, которые в условиях МО демонстрируют способность к развитию мезенхимальноподобной карциномы [90]. Параллельно выявляются и новые пути влияния ОАФ; например, при РПЖ описаны повреждение метаболизма ОК, изменение их миграции [88, 89].

Одним из важных свойств фибробластов является их способность продуцировать ЭВ, которые, как отмечалось выше, участвуют в развитии Р. Например, ЭВ ОАФ больных РМЖ усиливают миграцию ОК и метастазирование в легкие [48]. В свою очередь экзосомы ОК РМЖ способствуют трансформации фибробластов в ОАФ с последующим усилением ангиогенеза и метастазирования [46]. Аналогичное явление наблюдалось и при исследовании других опухолей, в частности РП [91]. Существенное значение в эффектах ОАФ имеет то, что они являются источником miRNA (miR21, miR210, miR221/222), которые в большинстве случаев связаны с развитием Р, могут различаться в отдельных

опухолях (РПЖ, РМЖ, РП), но всегда ассоциируются с плохим прогнозом [92, 95].

Отмечена четкая зависимость между экспрессией CD44 (маркер раковой стволовой клетки) и участием ОАФ в формировании Р. Показано, что ОАФ экспрессируют CD44 в участках ГОКС и васкуляризации. Усиление ГОКС приводит к повышению уровня CD44, а затем и к формированию Р [98].

Резюмируя изложенное, следует отметить два основных обстоятельства. ОАФ во многом обеспечивают межклеточные взаимодействия в МО и проявляют синергизм с ОК, вызывая формирование злокачественного фенотипа и Р. Динамика изменений ОАФ свидетельствует, что стандарт терапии может изменяться в зависимости от фенотипических и функциональных характеристик этих клеток [99]. Последний факт имеет принципиальное значение для стратегии таргетной терапии и преодоления Р. Различные пути включения ОАФ в формирование Р представлены на рис. 4.

Биология **адипоцитов** такова, что они включаются во многие патологические процессы. Ожирение уже давно рассматривается как фактор риска различной патологии, в том числе рака. Связь ожирения с развитием онкологического заболевания и воспалением подтверждена эпидемиологическими исследованиями [100]. Более того, как отмечают авторы, такая ассоциация сказывается на эффективности терапии и фармакокинетики соответствующих химиопрепаратов. В последние годы появилась возможность приблизиться к отве-

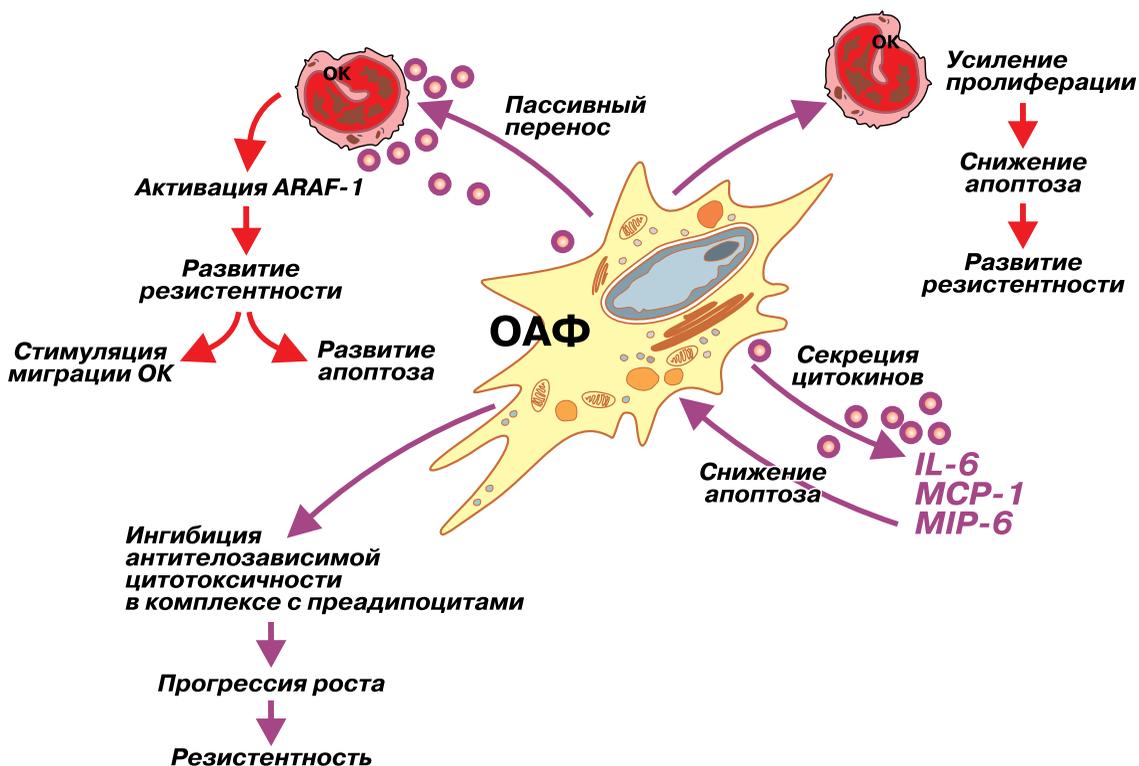


Рис. 4. Различные пути включения ОАФ в формирование Р

ту на вопрос: каков же механизм включения адипоцитов в формирование Р?

Показано, что, подобно другим клеткам, адипоциты секретируют различные Цк, из которых в первую очередь следует упомянуть лептин, адипсин, IL-6, MCP-1, MIP-6. Именно эти Цк снижают апоптоз в ответ на ХТ, усиливают Р и поэтому могут быть мишенью для терапии. К этому следует добавить, что лептин и адипсин, как было показано при исследовании клеток миеломы, повышают экспрессию белков аутофагии, что также снижает апоптоз [101].

Адипоциты выделяют большое количество ЭВ, которые активно включаются в межклеточные взаимодействия: опухолеассоциированные адипоциты (ОАА) интенсивно кооперируются с ОАФ и начинают выделять miR-21. Усиление деятельности ОАА и ОАФ способствует активации сигнальных путей PI3K/Akt и MEK/ERK; предполагается, что значительная роль в этих процессах принадлежит рецептору лептина — OR-R. Перенос ЭВ адипоцитов в клетки РЯ формирует Р к паклитакселу путем влияния Araf-1 и супрессии апоптоза. Авторы свя-

зывают развитие Р также и со способностью miR-21 стимулировать подвижность ОК, а соответственно, и инвазию [29].

ОАА усиливают пролиферацию ОК. Культивирование клеток меланомы с ОАА стимулировало пролиферацию ОК и сопровождалось развитием Р (снижение апоптоза этих клеток) [103].

Аналогичные данные получены и при исследовании клеток РМЖ — их взаимодействие с ОАА приводило к пролиферации и развитию Р к трастузумабу. Интересно и важно отметить, что развитие Р к трастузумабу имеет и иной (иммунологически опосредованный) механизм: клетки жировой ткани могут тормозить антителозависимую клеточную цитотоксичность. В процесс включаются адипоциты и преадипоциты, которые и ингибируют активность эффекторов этого вида цитотоксичности путем секреции растворимых факторов [102, 104].

Таким образом, ОАА вовлекаются в формирование Р с помощью различных механизмов; вполне вероятно, что перечень таких механизмов будет пополняться и перспективы использования адипоцитов как мишеней терапии будут реализованы. Меха-

низм влияния адипоцитов на рост опухоли представлен на рис. 5.

Информации о роли ЗК в формировании Р немного. Однако имеющиеся данные не противоречивы, поэтому есть основания говорить о нескольких путях включения ЗК в развитие Р. Практически все работы по этому вопросу выполнены с использованием ЗК РПЖ, так как именно в поджелудочной железе находится большое количество ЗК по сравнению с другими органами. Наиболее часто используется линия клеток — LX-2. В настоящее время описан ряд патогенетически важных механизмов влияния ЗК на рост опухоли: стимулирование ЭМП, усиление пролиферации ОК и их способности к инвазии и метастазированию, участие в ангиогенезе.

При сокультивировании ЗК и клеток ЗН печени (линии Нер 36, Нер 62) и поджелудочной железы (линия Нuh-7) человека зарегистрированы стимуляция ЭМП, индукция или усиление Р к химиопрепаратам с различным механизмом действия (цисплатину, сорафенибу), защита ОК от апоптоза (путем ингибции p53 [105–107, 111]). Процесс взаимодействия ОК и ЗК сопровождается активной продукцией последними Цк (HGF, TGFβ, FGF (фактор роста

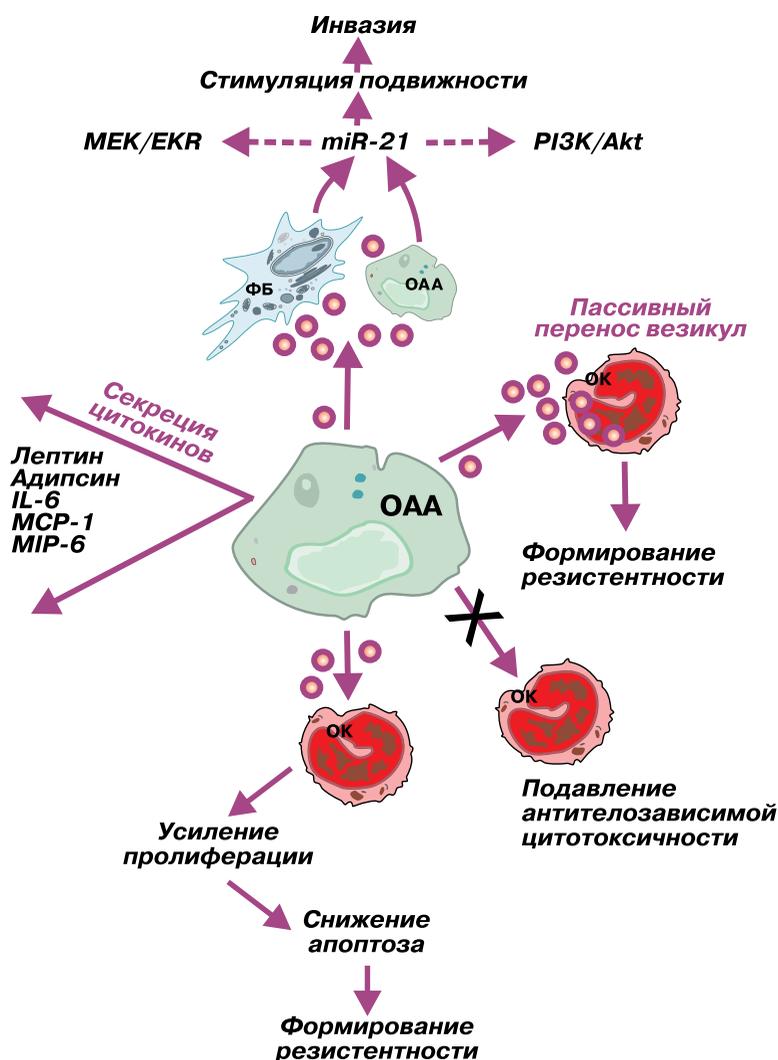


Рис. 5. Механизмы включения адипоцитов в опухолевый рост. ФБ — фибробласты

фибробластов)), а также повышением уровня коллагена типа 1, фибриногена, периостина [105, 108–110]. Периостин, как предполагают, не только стимулирует пролиферацию ОК, но и способствует устойчивости к ГОКС [110].

Поскольку исследование роли ЗК в формировании Р только начинается, есть все основания полагать, что участие этих клеток не будет исчерпано перечисленными фактами.

МСК могут быть охарактеризованы как клетки с мультипотентными/мультифункциональными возможностями. МСК в МО могут дифференцироваться, в частности, в фибробласты, миофибробласты, адипоциты и др. Есть основания говорить о существовании большой субпопуляции МСК МО, которые могут индуцировать Р [112, 113]. Сформулировано представление о том, что МСК — активный участник всех этапов опухолевого процесса, влияющий на состояние МО, ЭМП, инвазию и метастазирование ОК [114].

МСК обладают выраженной способностью к миграции в органы и ткани, в частности и в участки опухоли, с последующей дифференцировкой в различные типы клеток мезенхимального ряда [115]. Можно даже говорить, что МСК обладают тропизмом к ЗН, что было показано в опытах с трансплантированными МСК, которые мигрировали в опухоль [116]. Механизм миграции МСК в опухоль не в полной мере ясен, но предполагается, что, подобно клеткам воспаления и гемопозитическим стволовым клеткам, он может быть связан с различными молекулами адгезии и хемоаттрактантами [117]. Так, миграция МСК из костного мозга в МО РМЖ может быть связана с влиянием хемоаттрактанта — CXCL12, однако возможна и без его участия [118].

Показано, что миграция МСК в опухоли, в частности в РМЖ, может быть связана с TGFβ [119]. При гепатоцеллюлярной карциноме выявлен аутокринный фактор миграции — AMF [120].

Появились данные о возможности разнонаправленного влияния МСК при опухолевом процессе. Так, их эффект при глиобластоме зависит от использованной системы исследования — в условиях *in vitro* МСК повышают антигенность ОК, а *in vivo* проявляют протуморогенный эффект [123]. Такие данные вносят несомненную сложность в выяснение взаимоотношений в МО и нуждаются в дальнейшем изучении [124].

Свои эффекты МСК во многом осуществляют благодаря способности продуцировать Цк и секретировать ЭВ — основные факторы межклеточных взаимодействий. Эта способность дает возможность МСК играть конструктивную роль в опухолевом процессе, влияя на формирование Р [8, 121]. В системах *in vivo* и *in vitro* при исследовании клеток рака желудка было показано, что МСК усиливают Р к флуороурацилу, что обусловлено экспрессией MDR, MRP, LRP; внутриклеточный механизм процесса связан с активацией кальций/кальмодулинза-

висимой киназы, а также Raf/MEK/ERK; блокада этого пути нейтрализует участие ЭВ в формировании Р [122]. Принципиально важно, что МСК — источник продукции Цк, биологические свойства которых, как правило, приводит к усилению роста опухоли. К таким Цк в первую очередь следует отнести: IL-6, TGFβ, VEGF [125].

Давая оценку роли МСК в опухолевом процессе, необходимо учитывать и их активное влияние на систему иммунитета, что прежде всего связано с выделением Цк, способных оказывать разнообразное влияние на рост опухоли [126, 127]. Один из главных эффектов МСК — супрессия многих клеток системы иммунитета: Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров, а также дендритных клеток, что проявляется в ослаблении процесса распознавания [128, 129]. Во многом это связано с активацией гранулоцитоподобных супрессорных клеток миелоидного происхождения (G-MDSC), что обуславливает уход опухоли от иммунологического контроля. В процесс генерации этих клеток активно включаются МСК костного мозга — факт, установленный при изучении хронической миелоидной лейкемии [130].

В последние годы получена информация об участии МСК и в развитии Р при лимфопролиферативных заболеваниях. В этом плане очень показательны данные изучения Р клеток острой миелоидной лейкемии. Выяснилось, что Р этих клеток связана с индукцией МСК экспрессии *c-MYC*, что в свою очередь индуцирует экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL [131].

Представления об опухолеассоциированных МСК расширяются, выявляются новые возможности этих клеток. Сегодня не оставляет сомнений, что МСК — гетерогенная субпопуляция, и следует полностью согласиться с L. Langroudi и соавторами, которые отмечают, что факт функциональной гетерогенности МСК обусловлен разнообразием их источников [132].

## ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС

Современные представления об ЭЦМ сложились не сразу и прошли в течение более 100 лет сложный путь от его характеристики как студенистой массы, осуществляющей механическую роль (поддержка КС), до оценки его как резервуара множества биологически активных веществ с большими регуляторными возможностями. ЭЦМ — разнообразная многокомпонентная структура соединительной ткани, которая характеризуется динамичностью состава, множеством биологических эффектов и выполняет не только барьерные, но и регуляторные функции, имеющие разнообразные проявления [2]. По имеющимся данным, ЭЦМ с полным основанием можно охарактеризовать как мультифункциональный модулятор активности клеток МО [133]. В настоящее время не вызывает сомнений, что ЭЦМ в условиях нормы регулирует гомеостаз тканей, а при патологии в нем наступают биохимические и биомеха-

нические изменения, которые, в частности, могут приводить к росту опухоли, выживанию и миграции ОК, метастазированию, формированию Р, а также изменять функции КИ и поддерживать хроническое воспаление [134, 135].

Чрезвычайная многокомпонентность и многофункциональность ЭЦМ — предмет отдельного рассмотрения; в настоящем обзоре является целесообразным, по возможности, дать общее представление о широте эффектов ЭЦМ на основе работ последних лет. Следует отметить, что компоненты ЭЦМ участвуют во всех этапах роста опухоли, включаются в такие значимые процессы, как ангиогенез, ЭМП, регуляция функций различных клеток МО. Каковы же механизмы формирования Р с участием ЭЦМ? При всей сложности ответа на этот вопрос, есть основания говорить о некоторых общих закономерностях.

Первичные изменения ЭЦМ в большинстве случаев начинаются с его **деградации**, которую можно считать обязательным этапом формирования Р. Основная причина деградации — взаимодействие компонентов ЭЦМ с клетками МО, большинство из которых поддерживают выживание и рост ОК [136, 137]. Именно деградация ЭЦМ обеспечивает возникновение плотного стромального матрикса вокруг опухоли, который образует барьер для прохождения химиопрепаратов. В состав такого матрикса могут входить разные клетки, например активированные фибробласты, миофибробласты и др.

Деградация ЭЦМ сопровождается изменением его компонентов. Примером могут быть данные, согласно которым строма мелкоклеточного РЛ обогащается фибронектином типа III, необходимым для метастазирования и формирования Р. Механизм такого влияния обусловлен наличием в структуре фибронектина III домена, обладающего способностью к растяжению (Fn III-1c). Именно этот домен участвует в ингибции лиганда рецепторного апоптоза ОК TRAIL, что определяет формирование Р [138, 139]. Изменения структуры ЭЦМ неизбежно приводят и к нарушению его **метаболизма**, что также может быть одной из причин развития Р. Важное место в изменении метаболизма принадлежит нарушению структуры коллагена при участии лизил-оксигеназы, которая отщепляет от коллагена пропептиды, что обуславливает изменения передачи сигналов в МО и усиливает аэробный гликолиз [137]. Этот процесс в результате изменяет эластичность коллагена и эластина, усиливает рост опухоли, инвазию и выживание ОК.

Одна из важнейших особенностей — **взаимодействии компонентов ЭЦМ с ОК, КС и КИ**. Информация по этому вопросу неравномерна, так как одни компоненты ЭЦМ изучены достаточно, другие — в меньшей степени. К настоящему времени наибольший объем данных получен в отношении коллагенов, фибронектина, гиалуронана, матриксных металлопротеиназ, тенасцина, периостина. Послед-

ний, в частности, существенно изменяет биологию ОК и рассматривается как критический медиатор, препятствующий эффекту антиангиогенной терапии, так как усиливает ангиогенез и способствует выживанию клеток в условиях ГОКС [110, 140]. Гиалуронан, связываясь со своим рецептором (CD44), приводит к формированию Р ОК и ЭМП [141]. Изоформы CD44 (CD44s и CD44v3) опосредуют сигналы, исходящие от металлопротеиназ при взаимодействии последних с ОК и формировании Р к ХТ и радиотерапии [142].

Описана новая группа белков ЭЦМ — семейство ССN, которые активно включаются в различные клеточные процессы, регулируют миграцию, пролиферацию, дифференцировку и другие биологические функции ОК [143]; к настоящему времени идентифицировано 6 членов этого семейства [144]. Один из них — Сугб1 — обладает способностью супрессировать апоптоз при воздействии паклитаксела на клетки РМЖ MCF-7 и индуцировать Р [145].

Взаимодействие компонентов ОК с ЭЦМ нередко сопровождается развитием Р к химиопрепаратам разных групп. Например, взаимодействие с клетками РМЖ приводит к развитию устойчивости к этопозиду, с клетками РЛ — к различным алкилирующим препаратам [146], с клетками ЗН органов головы и шеи — к цисплатину [142].

Очень интересны данные о дифференцированном влиянии интегринов, которые способны посылать сигналы, приводящие к различным эффектам. Так, исследование клеток РЯ показало, что супрессия интегрин  $\beta 3$  влияет на Р к паклитакселу, в то время как супрессия  $\beta 1$  интегрин аналогичного эффекта не оказывает [147].

Возможность влияния ЭЦМ на ангиогенез подтверждается новыми фактами. Например, получены сведения, что реализация эффектов эндосиалина (опухольный эндотелиальный маркер, экспрессия индуцируется в условиях ГОКС с участием HIF-2) осуществляется благодаря взаимодействию с компонентами ЭЦМ [148].

В сферу влияния ЭЦМ входит и **адипогенез** — жировой обмен, так как компоненты ЭЦМ (фибриллярная и нефибриллярная формы коллагена, фибронектин и другие белки) составляют основу жировой мембраны. Влияние ЭЦМ осуществляется двумя механизмами: механическое давление (*force*) и биохимические влияния (*cues*). Одним из ключевых регуляторов жировой ткани считается белок ЭЦМ MAGP1, который реализует свое воздействие вместе с TGF $\beta$  и защищает клетки от метаболического стресса [149].

## Выводы

Несмотря на сложности систематизации и анализа имеющегося материала, не остается сомнений в том, что практически все компоненты МО могут включаться в формирование Р и рассматриваться как основной фон, определяющий ха-

рактер и исход опухолевого роста (с большим спектром разнообразия).

Чрезвычайно широкий круг клеток и растворимых факторов, включающихся в развитие Р, большое количество и разнообразие механизмов их действия затрудняют ответ на вопросы: что же несет основную ответственность за развитие Р, какие условия для этого необходимы, каким образом на развитие Р влияют свойства опухоли и ее локализация? Накопление данных пока не только не дает исчерпывающих ответов на эти вопросы, но и поднимает новые. Например, если менее 2 лет тому предполагалось, что прогрессирование опухолевого процесса ассоциируется главным образом с ЭМП, то сегодня с последним не без оснований могут конкурировать различные эффекты компонентов стромы опухоли. Такое развитие событий породило вопрос: что же ответственно за метастазирование ЭМП или МО? [90].

В высшей степени интересна роль ЭВ. Их значение в полной мере обосновывается тем, что ЭВ участвуют во многих процессах в МО, включая трансдифференцировку: переход фибробластов в активированные миофибриллы, перицитов в эндотелиальные клетки, а фибробластов в ОАФ [47, 150]. Тем не менее при всей убедительности доказательств роли ЭВ в межклеточных коммуникациях, объективность требует признать, что первое место в этом процессе по-прежнему отводят Цк, так как межклеточные взаимодействия с участием Цк, структура и особенности взаимодействий этих лигандов и их рецепторов четко идентифицированы [69]. Что же касается ЭВ, то они продолжают во многом оставаться загадкой, подлежат дальнейшему изучению и нуждаются в ответах на многие вопросы, так как есть все основания предполагать, что их состав и эффекты в зависимости от источника выделения крайне переменчивы.

Много неясного оставляют и другие формы Р, которые в настоящее время недостаточно изучены (анаикоз, CAN-DR, EM-DR), развивающиеся в отличие от традиционной химиорезистентности с помощью других механизмов. Возможность наличия различных форм Р дает основания ставить вопрос, всегда ли устойчивость к одному виду терапии исключает наличие чувствительности к другому? Ответ на этот вопрос, очевидно, должен быть отрицательным. Примером этому могут служить наши данные, что опухоли, резистентные к препаратам ХТ (в частности к доксорубину), проявляют высокую чувствительность к иммунотерапии с использованием лимфоцитов, активированных ИЛ-2. Такая информация была получена нами при исследовании резистентных опухолей в эксперименте (метилхолантеновая рабдомиосаркома, меланома) и в клинике (у больных с соединительнотканными и эпителиальными опухолями) [151, 152]. Вполне вероятно, что различия в механизмах Р оставляют место для поиска критериев выбора оптимального варианта терапии химиорезистентных опухолей; несом-

тря на сложности такого выбора, перспективы все-таки определенно оптимистичны.

Подводя итоги, следует отметить, что большое количество данных по обсуждаемому вопросу исключает сомнения в том, что развитие опухоли в очень большой степени определяют события, происходящие в МО. Одновременно было бы ошибкой на уровне современных представлений не признать, что наряду с перечисленными в обзоре факторами одно из центральных мест в развитии опухолевого процесса принадлежит биологическим и метаболическим особенностям собственно ОК. Только после взаимодействия последних с элементами МО активируется весь каскад сигналов и эффектов, приводящих к развитию опухолевого процесса.

Учитывая изложенные выше соображения и отдавая должное подходам, которые начинают использоваться для преодоления Р, можно постулировать перспективность многовекторной терапии, которая, по всей вероятности, будет иметь несколько мишеней — ОК и КС, а также сигналы, реализующиеся в МО.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бережная НМ, Чехун ВФ. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. I. Роль клеточных компонентов стромы в развитии опухоли. *Онкология* 2016; **18** (1): 4–12.
2. Бережная НМ, Чехун ВФ. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. II. Экстрацеллюлярный матрикс и метастазирование. *Онкология* 2016; **18** (3): 164–76.
3. Ryner L, Guan Y, Firestein R, *et al.* Upregulation of peritostin and reactive stroma is associated with primary chemoresistance and predicts clinical outcomes in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2015; **21** (13): 2941–51.
4. Park JH, Richards CH, McMillan DC, *et al.* The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; **25** (3): 644–51.
5. Barron DA, Rowley DR. The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression. *Endocr Relat Cancer* 2012; **19** (6): R187–204.
6. Sun XJ, Jiang TH, Zhang XP, Mao AW. Role of the tumor microenvironment in pancreatic adenocarcinoma. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; **21**: 31–41.
7. Velaei K, Samadi N, Barazvan B, Soleimani Rad J. Tumor microenvironment-mediated chemoresistance in breast cancer. *Breast* 2016; **30**: 92–100.
8. Cammarota F, Laukkanen MO. Mesenchymal stem/stromal cells in stromal evolution and cancer progression. *Stem Cells Int* 2016; **2016**: 4824573.
9. Oh SY, Kim H. Molecular culprits generating brain tumor stem cells. *Brain Tumor Res Treat* 2013; **1** (1): 9–15.
10. Paraiso KH, Smalley KS. Fibroblast-mediated drug resistance in cancer. *Biochem Pharmacol* 2013; **85** (8): 1033–41.
11. Vaupel P, Mayer A, Briest S, Höckel M. Hypoxia in breast cancer: role of blood flow, oxygen diffusion distances, and anemia in the development of oxygen depletion. *Adv Exp Med Biol* 2005; **566**: 333–42.
12. Höckel M, Schlenger K, Höckel S, Vaupel P. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res* 1999; **59** (18): 4525–8.

13. **Chen J, Ding Z, Peng Y, et al.** HIF-1 $\alpha$  inhibition reverses multidrug resistance in colon cancer cells via downregulation of MDR1/P-glycoprotein. *PLoS One* 2014; **9** (6): e98882.
14. **Gilkes DM, Chaturvedi P, Bajpai S, et al.** Collagen prolyl hydroxylases are essential for breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2013; **73** (11): 3285–96.
15. **Xiang L, Gilkes DM, Hu H, et al.** Hypoxia-inducible factor 1 mediates TAZ expression and nuclear localization to induce the breast cancer stem cell phenotype. *Oncotarget* 2014; **5** (24): 12509–27.
16. **Zhang L, Huang G, Li X, et al.** Hypoxia induces epithelial-mesenchymal transition via activation of SNAI1 by hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013; **13**: 108.
17. **Fu P, Du F, Chen W, et al.** Tanshinone IIA blocks epithelial-mesenchymal transition through HIF-1 $\alpha$  downregulation, reversing hypoxia-induced chemotherapy resistance in breast cancer cell lines. *Oncol Rep* 2014; **31** (6): 2561–8.
18. **Yang SW, Zhang ZG, Hao YX, et al.** HIF-1 $\alpha$  induces the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer stem cells through the Snail pathway. *Oncotarget* 2017; **8** (6): 9535–45.
19. **Velaei K, Samadi N, Soltani S, et al.** NF $\kappa$ Bp65 transcription factor modulates resistance to doxorubicin through ABC transporters in breast cancer. *Breast Cancer* 2017; **24** (4): 552–61.
20. **Kanada M, Bachmann MH, Hardy JW, et al.** Differential fates of biomolecules delivered to target cells via extracellular vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; **112** (12): E1433–42.
21. **Salem KZ, Moschetta M, Sacco A, et al.** Exosomes in tumor angiogenesis. *Methods Mol Biol* 2016; **1464**: 25–34.
22. **Corcoran C, Rani S, O'Brien K, et al.** Docetaxel-resistance in prostate cancer: evaluating associated phenotypic changes and potential for resistance transfer via exosomes. *PLoS One* 2012; **7** (12): e50999.
23. **Mao L, Li J, Chen WX, et al.** Exosomes decrease sensitivity of breast cancer cells to adriamycin by delivering microRNAs. *Tumour Biol* 2016; **37** (4): 5247–56.
24. **Nakano I, Garnier D, Minata M, Rak J.** Extracellular vesicles in the biology of brain tumour stem cells — Implications for inter-cellular communication, therapy and biomarker development. *Semin Cell Dev Biol* 2015; **40**: 17–26.
25. **Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Tian L.** Exosomes in tumor microenvironment: novel transporters and biomarkers. *J Transl Med* 2016; **14** (1): 297.
26. **Zomer A, Vendrig T, Hopmans ES, et al.** Exosomes: Fit to deliver small RNA. *Commun Integr Biol* 2010; **3** (5): 447–50.
27. **Zöller M.** Exosomes in cancer disease. *Methods Mol Biol* 2016; **1381**: 111–49.
28. **Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D.** Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol* 2015; **40**: 41–51.
29. **Au Yeung CL, Co NN, Tsuruga T, et al.** Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun* 2016; **7**: 11150.
30. **Ciardello C, Cavallini L, Spinelli C, et al.** Focus on extracellular vesicles: New frontiers of cell-to-cell communication in cancer. *Int J Mol Sci* 2016; **17** (2): 175.
31. **Minciacchi VR, You S, Spinelli C, et al.** Large oncosomes contain distinct protein cargo and represent a separate functional class of tumor-derived extracellular vesicles. *Oncotarget* 2015; **6** (13): 11327–41.
32. **Lunavat TR, Cheng L, Kim DK, et al.** Small RNA deep sequencing discriminates subsets of extracellular vesicles released by melanoma cells. Evidence of unique microRNA cargos. *RNA Biol* 2015; **12** (8): 810–23.
33. **Tosar JP, Gambaro F, Sanguinetti J, et al.** Assessment of small RNA sorting into different extracellular fractions revealed by high-throughput sequencing of breast cell lines. *Nucleic Acids Res* 2015; **43**: 5601–16.
34. **Di Vizio D, Kim J, Hager MH, et al.** Oncosome formation in prostate cancer: association with a region of frequent chromosomal deletion in metastatic disease. *Cancer Res* 2009; **69** (13): 5601–9.
35. **Di Vizio D, Morello M, Dudley AC, et al.** Large oncosomes in human prostate cancer tissues and in the circulation of mice with metastatic disease. *Am J Pathol* 2012; **181** (5): 1573–84.
36. **Ciravolo V, Huber V, Ghedini GC, et al.** Potential role of HER2-overexpressing exosomes in countering trastuzumab-based therapy. *J Cell Physiol* 2012; **227** (2): 658–67.
37. **Vargas JR, Stanzl EG, Teng NN, Wender PA.** Cell-penetrating, guanidinium-rich molecular transporters for overcoming efflux-mediated multidrug resistance. *Mol Pharm* 2014; **11** (8): 2553–65.
38. **Webber J, Steadman R, Mason MD, et al.** Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation. *Cancer Res* 2010; **70** (23): 9621–30.
39. **Gu J, Qian H, Shen L, et al.** Gastric cancer exosomes trigger differentiation of umbilical cord derived mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts through TGF- $\beta$ /Smad pathway. *PLoS One* 2012; **7** (12): e52465.
40. **Webber JP, Spary LK, Sanders AJ, et al.** Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes. *Oncogene* 2015; **34** (3): 290–302.
41. **Cho JA, Park H, Lim EH, et al.** Exosomes from ovarian cancer cells induce adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to acquire the physical and functional characteristics of tumor-supporting myofibroblasts. *Gynecol Oncol* 2011; **12** (2): 379–86.
42. **Cho JA, Park H, Lim EH, Lee KW.** Exosomes from breast cancer cells can convert adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into myofibroblast-like cells. *Int J Oncol* 2012; **40** (1): 130–8.
43. **Ekström EJ, Bergenfelz C, von Bülow V, et al.** WNT5A induces release of exosomes containing pro-angiogenic and immunosuppressive factors from malignant melanoma cells. *Mol Cancer* 2014; **13**: 88.
44. **Takahashi K, Yan IK, Kogure T, et al.** Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer. *FEBS Open Bio* 2014; **4**: 458–67.
45. **Ma L, Li Y, Peng J, et al.** Discovery of the migrasome, an organelle mediating release of cytoplasmic contents during cell migration. *Cell Res* 2015; **25** (1): 24–38.
46. **Luga V, Wrana JL.** Tumor-stroma interaction: Revealing fibroblast-secreted exosomes as potent regulators of Wnt-planar cell polarity signaling in cancer metastasis. *Cancer Res* 2013; **73** (23): 6843–7.
47. **Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, et al.** Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* 2016; **18** (1): 84.
48. **Ramteke A, Ting H, Agarwal C, et al.** Exosomes secreted under hypoxia enhance invasiveness and stemness of prostate cancer cells by targeting adherens junction molecules. *Mol Carcinog* 2015; **54** (7): 554–65.
49. **Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al.** Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012; **18** (6): 883–91.
50. **Le MT, Hamar P, Guo C, et al.** miR-200-containing extracellular vesicles promote breast cancer cell metastasis. *J Clin Invest* 2014; **124** (12): 5109–28.
51. **Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, et al.** Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014; **26** (5): 707–21.
52. **Shen L, Wan Z, Ma Y, et al.** The clinical utility of microRNA-21 as novel biomarker for diagnosing human cancers. *Tumour Biol* 2015; **36** (3): 1993–2005.
53. **Kalluri R.** The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest* 2016; **126** (4): 1208–15.
54. **Wieckowski EU, Visus C, Szajnlik M, et al.** Tumor-derived microvesicles promote regulatory T cell expansion and in-

duce apoptosis in tumor-reactive activated CD8+ T lymphocytes. *J Immunol* 2009; **183** (6): 3720–30.

55. Szajnik M, Czystowska M, Szczepanski MJ, *et al.* Tumor-derived microvesicles induce, expand and up-regulate biological activities of human regulatory T cells (treg). *PLoS One* 2010; **5** (7): e11469.

56. Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes). *Biochem Soc Trans* 2013; **41** (1): 245–51.

57. Luga V, Zhang L, Vitoria-Petit AM, *et al.* Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. *Cell* 2012; **151** (7): 42–56.

58. Hu Y, Yan C, Mu L, *et al.* Fibroblast-derived exosomes contribute to chemoresistance through priming cancer stem cells in colorectal cancer. *PLoS One* 2015; **10** (5): e0125625.

59. Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, *et al.* Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways. *Cell* 2014; **159** (3): 499–513.

60. Fu H, Yang H, Zhang X, Xu W. The emerging roles of exosomes in tumor-stroma interaction. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; **142** (9): 1897–907.

61. Huijbers EJ, van Beijnum JR, Thijssen VL, *et al.* Role of the tumor stroma in resistance to anti-angiogenic therapy. *Drug Resist Updat* 2016; **25**: 26–37.

62. Kahlert C, Kalluri R. Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. *J Mol Med (Berl)* 2013; **91** (4): 431–7.

63. Whiteside TL. The potential of tumor-derived exosomes for noninvasive cancer monitoring. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; **15** (10): 1293–310.

64. Malek AV, Bershtein LM, Filatov MV, Beliaev AM. Exosomal intercellular communication system and its role in the process of metastatic dissemination. *Vopr Onkol* 2014; **60** (4): 429–36 (in Russian).

65. Wu J, Qu Z, Fei ZW, *et al.* Role of stem cell-derived exosomes in cancer. *Oncol Lett* 2017; **13** (5): 2855–66.

66. Zhang X, Yuan X, Shi H, *et al.* Exosomes in cancer: small particle, big player. *J Hematol Oncol* 2015; **8**: 83.

67. Wendler F, Favicchio R, Simon T, *et al.* Extracellular vesicles swarm the cancer microenvironment: from tumor-stroma communication to drug intervention. *Oncogene* 2017; **36** (7): 877–84.

68. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Tian L. Exosomes in tumor microenvironment: novel transporters and biomarkers. *J Transl Med* 2016; **14** (1): 297.

69. Бережная Н.М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез. Киев: Наукова думка, 2013. 575 с.

70. Wang T, Jiang CX, Li Y, Liu X. Pathologic study of expression and significance of matrix metalloproteinases-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, vascular endothelial growth factor and transforming growth factor beta-1 in papillary carcinoma and follicular carcinoma of thyroid. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2009; **38** (12): 824–8.

71. Kim HM, Lee YK, Koo JS. Expression of CAF-Related proteins is associated with histologic grade of breast phyllodes tumor. *Dis Markers* 2016; **2016**: 4218989.

72. Kharashvili G, Simkova D, Bouchalova K, *et al.* The role of cancer-associated fibroblasts, solid stress and other microenvironmental factors in tumor progression and therapy resistance. *Cancer Cell International* 2014; **14** (1, article no. 41).

73. Kim HM, Jung WH, Koo JS. Expression of cancer-associated fibroblast related proteins in metastatic breast cancer: an immunohistochemical analysis. *J Transl Med* 2015; **13**: 222.

74. Park SY, Kim HM, Koo JS. Differential expression of cancer-associated fibroblast-related proteins according to molecular subtype and stromal histology in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015; **149** (3): 727–41.

75. Erez N, Glanz S, Raz Y, *et al.* Cancer associated fibroblasts express pro-inflammatory factors in human breast and ovarian tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; **437** (3): 397–402.

76. Duluc C, Moatassim-Billah S, Chalabi-Dchar M, *et al.* Pharmacological targeting of the protein synthesis mTOR/4E-BP1 pathway in cancer-associated fibroblasts abrogates pancreatic tumour chemoresistance. *EMBO Mol Med* 2015; **7** (6): 735–53.

77. Tanaka K, Miyata H, Sugimura K, *et al.* miR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts. *Carcinogenesis* 2015; **36** (8): 894–903.

78. Peiris-Pagès M, Smith DL, Györfy B, *et al.* Proteomic identification of prognostic tumour biomarkers, using chemotherapy-induced cancer-associated fibroblasts. *Aging (Albany NY)* 2015; **7** (10): 816–38.

79. Deying W, Feng G, Shumei L, *et al.* CAF-derived HGF promotes cell proliferation and drug resistance by up-regulating the c-Met/PI3K/Akt and GRP78 signalling in ovarian cancer cells. *Biosci Rep* 2017; **37** (2): pii: BSR20160470.

80. von Ahrens D, Bhagat TD, Nagrath D, *et al.* The role of stromal cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2017; **10** (1): 76.

81. Dai M, Al-Odaini AA, Arakelian A, *et al.* A novel function for p21Cip1 and acetyltransferase p/CAF as critical transcriptional regulators of TGFβ-mediated breast cancer cell migration and invasion. *Breast Cancer Res* 2012; **14** (5): R127.

82. Kim IY, Jeong S, Kim ES, *et al.* Type I collagen-induced pro-MMP-2 activation is differentially regulated by H-Ras and N-Ras in human breast epithelial cells. *J Biochem Mol Biol* 2007; **40** (5): 825–31.

83. Wang W, Li Q, Yamada T, *et al.* Crosstalk to stromal fibroblasts induces resistance of lung cancer to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2009; **15** (21): 6630–8.

84. Kunita A, Kashima TG, Morishita Y, *et al.* The platelet aggregation-inducing factor agrus/podoplanin promotes pulmonary metastasis. *Am J Pathol* 2007; **170** (4): 1337–47.

85. Takahashi A, Ishii G, Neri S, *et al.* Podoplanin-expressing cancer-associated fibroblasts inhibit small cell lung cancer growth. *Oncotarget* 2015; **6** (11): 9531–41.

86. Hoshino A, Ishii G, Ito T, *et al.* Podoplanin-positive fibroblasts enhance lung adenocarcinoma tumor formation: podoplanin in fibroblast functions for tumor progression. *Cancer Res* 2011; **71**: 4769–79.

87. Yoshida T, Ishii G, Goto K, *et al.* Podoplanin-positive cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment induce primary resistance to EGFR-TKIs in lung adenocarcinoma with EGFR mutation. *Clin Cancer Res* 2015; **21** (3): 642–51.

88. Shan T, Chen S, Chen X, *et al.* Cancer-associated fibroblasts enhance pancreatic cancer cell invasion by remodeling the metabolic conversion mechanism. *Oncol Rep* 2017; **37** (4): 1971–79.

89. Shan T, Chen S, Chen X, *et al.* Prometastatic mechanisms of CAF-mediated EMT regulation in pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2017; **50** (1): 121–8.

90. Pietilä M, Ivaska J, Mani SA. Whom to blame for metastasis, the epithelial-mesenchymal transition or the tumor microenvironment? *Cancer Lett* 2016; **380** (1): 359–68.

91. Deep G, Panigrahi GK. Hypoxia-induced signaling promotes prostate cancer progression: exosomes role as messenger of hypoxic response in tumor microenvironment. *Crit Rev Oncog* 2015; **20** (5–6): 419–34.

92. Kadera BE, Li L, Toste PA, *et al.* MicroRNA-21 in pancreatic ductal adenocarcinoma tumor-associated fibroblasts promotes metastasis. *PLoS One* 2013; **8** (8): e71978.

93. Shah SH, Miller P, Garcia-Contreras M, *et al.* Hierarchical paracrine interaction of breast cancer associated fibroblasts with cancer cells via hMAPK-microRNAs to drive ER-negative breast cancer phenotype. *Cancer Biol Ther* 2015; **16** (11): 1671–81.

94. Han SH, Kim HJ, Gwak JM, *et al.* MicroRNA-222 expression as a predictive marker for tumor progression in hormone receptor-positive breast cancer. *J Breast Cancer* 2017; **20** (1): 35–44.

95. **Taddei ML, Cavallini L, Comito G, et al.** Senescent stroma promotes prostate cancer progression: the role of miR-210. *Mol Oncol* 2014; **8** (8): 1729–46.
96. **Schmitz S, Rommel D, Michoux N, et al.** Dynamic contrast-enhanced computed tomography to assess early activity of cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiol Oncol* 2015; **49** (1): 17–25.
97. **Shekhar MP, Santner S, Carolin KA, Tait L.** Direct involvement of breast tumor fibroblasts in the modulation of tamoxifen sensitivity. *Am J Pathol* 2007; **170** (5): 1546–60.
98. **Kinugasa Y, Matsui T, Takakura N.** CD44 expressed on cancer-associated fibroblasts is a functional molecule supporting the stemness and drug resistance of malignant cancer cells in the tumor microenvironment. *Stem Cells* 2014; **32** (1): 145–56.
99. **Han Y, Zhang Y, Jia T, Sun Y.** Molecular mechanism underlying the tumor-promoting functions of carcinoma-associated fibroblasts. *Tumour Biol* 2015; **36** (3): 1385–94.
100. **Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J.** Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med* 2016; **14**: 21.
101. **Liu Z, Xu J, He J, et al.** Mature adipocytes in bone marrow protect myeloma cells against chemotherapy through autophagy activation. *Oncotarget* 2015; **6** (33): 34329–41.
102. **Duong MN, Cleret A, Matera EL, et al.** Adipose cells promote resistance of breast cancer cells to trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Breast Cancer Res* 2015; **17**: 57.
103. **Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengye E.** Adipose tissue and adipocytes supports tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2013; **1831** (10): 1533–41.
104. **Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM, et al.** Activity and resistance of trastuzumab according to different clinical settings. *Cancer Treat Rev* 2012; **38** (3): 212–7.
105. **Yu G, Jing Y, Kou X, et al.** Hepatic stellate cells secreted hepatocyte growth factor contributes to the chemoresistance of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; **8** (9): e73312.
106. **Wen-Ting Liu, Ying-Ying Jing, Guo-feng Yu, et al.** Hepatic stellate cell promoted hepatoma cell invasion via the HGF/c-Met signaling pathway regulated by p53. *Cell Cycle* 2016; **15** (7): 886–94.
107. **Chen W, Wu J, Shi H, et al.** Hepatic stellate cell coculture enables sorafenib resistance in Huh7 cells through HGF/c-Met/Akt and Jak2/Stat3 pathways. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 764981.
108. **Xu Z, Pothula SP, Wilson JS, Apte MV.** Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory. *World J Gastroenterol* 2014; **20** (32): 11216–29.
109. **Wilson JS, Pirola RC, Apte MV.** Stars and stripes in pancreatic cancer: role of stellate cells and stroma in cancer progression. *Front Physiol* 2014; **5**: 52.
110. **Liu Y, Li F, Gao F, et al.** Periostin promotes the chemotherapy resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2016; **37** (11): 15283–91.
111. **Zhang L, Li Y, Qiao L, et al.** Protective effects of hepatic stellate cells against cisplatin-induced apoptosis in human hepatoma G2 cells. *Int J Oncol* 2015; **47** (2): 632–40.
112. **Coffman LG, Choi YJ, McLean K, et al.** Human carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote ovarian cancer chemotherapy resistance via a BMP4/HH signaling loop. *Oncotarget* 2016; **7** (6): 6916–32.
113. **Ren G, Liu Y, Zhao X, et al.** Tumor resident mesenchymal stromal cells endow naïve stromal cells with tumor-promoting properties. *Oncogene* 2014; **33** (30): 4016–20.
114. **Liu R, Wei S, Chen J, Xu S.** Mesenchymal stem cells in lung cancer tumor microenvironment: their biological properties, influence on tumor growth and therapeutic implications. *Cancer letters* 2014; **353** (2): 145–52.
115. **Santamaria-Martínez A, Barquinero J, Barbosa-Desongles A, et al.** Identification of multipotent mesenchymal stromal cells in the reactive stroma of a prostate cancer xenograft by side population analysis. *Exp Cell Res* 2009; **315** (17): 3004–13.
116. **Klopp AH, Spaeth EL, Dembinski JL, et al.** Tumor irradiation increases the recruitment of circulating mesenchymal stem cells into the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2007; **67** (24): 11687–95.
117. **Shi Y, Xia YY, Wang L, et al.** Neural cell adhesion molecule modulates mesenchymal stromal cell migration via activation of MAPK/ERK signaling. *Exp Cell Res* 2012; **318** (17): 2257–67.
118. **Lin SY, Dolfi SC, Amiri S, et al.** P53 regulates the migration of mesenchymal stromal cells in response to the tumor microenvironment through both CXCL12-dependent and -independent mechanisms. *Int J Oncol* 2013; **43** (6): 1817–23.
119. **McAndrews KM, McGrail DJ, Ravikumar N, Dawson MR.** Mesenchymal stem cells induce directional migration of invasive breast cancer cells through *tgf-β*. *Sci Rep* 2015; **5**: 16941.
120. **Bayo J, Fiore E, Aquino JB, et al.** Increased migration of human mesenchymal stromal cells by autocrine motility factor (AMF) resulted in enhanced recruitment towards hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2014; **9** (4): e95171.
121. **Dostert G, Mesure B, Menu P, Velot É.** How do mesenchymal stem cells influence or are influenced by microenvironment through extracellular vesicles communication? *Front Cell Dev Biol* 2017; **5**: 6.
122. **Ji R, Zhang B, Zhang X, et al.** Exosomes derived from human mesenchymal stem cells confer drug resistance in gastric cancer. *Cell Cycle* 2015; **14** (15): 2473–83.
123. **Kucerova L, Zmajkovic J, Toro L, Skolekova S, et al.** Tumor-driven molecular changes in human mesenchymal stromal cells. *Cancer Microenviron* 2015; **8** (1): 1–14.
124. **Otte A, Yang Y, von der Ohe J, et al.** SCCOHT tumors acquire chemoresistance and protection by interacting mesenchymal stroma/stem cells within the tumor microenvironment. *Int J Oncol* 2016; **49** (6): 2453–63.
125. **Tu B, Peng ZX, Fan QM, et al.** Osteosarcoma cells promote the production of pro-tumor cytokines in mesenchymal stem cells by inhibiting their osteogenic differentiation through the TGF-β/Smad2/3 pathway. *Exp Cell Res* 2014; **320** (1): 164–73.
126. **Corallini F, Secchiero P, Beltrami AP, et al.** TNF-α modulates the migratory response of mesenchymal stem cells to TRAIL. *Cell Mol Life Sci* 2010; **67** (8): 1.
127. **Eterno V, Zambelli A, Pavesi L, et al.** Adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. *Oncotarget* 2014; **5** (3): 613–33.
128. **Uccelli A, Moretta L, Pistoia V.** Immunoregulatory function of mesenchymal stem cells. *Eur J Immunol* 2006; **36** (10): 2566–73.
129. **Chiesa S, Morbelli S, Morando S, et al.** Mesenchymal stem cells impair *in vivo* T-cell priming by dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108** (42): 17384–9.
130. **Giallongo C, Romano A, Parrinello NL, et al.** Mesenchymal stem cells (msc) regulate activation of granulocyte-like myeloid derived suppressor cells (g-mdsc) in chronic myeloid leukemia patients. *PLoS One* 2016; **11** (7): e0158392.
131. **Xia B, Tian C, Guo S, et al.** c-Myc plays part in drug resistance mediated by bone marrow stromal cells in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2015; **39** (1): 92–9.
132. **Langroudi L, Hassan ZM, Soleimani M, Hashemi SM.** Tumor associated mesenchymal stromal cells show higher immunosuppressive and angiogenic properties compared to adipose derived mscs. *Iran J Immunol* 2015; **12** (4): 226–39.
133. **Sofeu Feugaing DD, Götte M, Viola M.** More than matrix: the multifaceted role of decorin in cancer. *Eur J Cell Biol* 2013; **92** (1): 1–11.
134. **Liotta LA.** Adhere, degrade, and move: the three-step model of invasion. *Cancer Res* 2016; **76** (11): 3115–7.
135. **Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM.** The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* 2014; **15** (12): 1243–53.
136. **Kaushik S, Pickup MW, Weaver VM.** From transformation to metastasis: deconstructing the extracellular matrix in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2016; **35** (4): 655–67.

137. **Tung JC, Barnes JM, Desai SR, et al.** Tumor mechanics and metabolic dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2015; **79**: 269–80.
138. **Wang K, Seo BR, Fischbach C, Gourdon D.** Fibronectin mechanobiology regulates tumorigenesis. *Cell Mol Bioeng* 2016; **9**: 1–11.
139. **Cho C, Horzempa C, Jones D, McKeown-Longo PJ.** The fibronectin III-1 domain activates a PI3-Kinase/Akt signaling pathway leading to  $\alpha\beta 5$  integrin activation and TRAIL resistance in human lung cancer cells. *BMC Cancer* 2016; **16**: 574.
140. **Wang W, Ma JL, Jia WD, Xu GL.** Periostin: a putative mediator involved in tumour resistance to anti-angiogenic therapy? *Cell Biol Int* 2011; **35** (11): 1085–8.
141. **Jacobetz MA, Chan DS, Neesse A, et al.** Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. *Gut* 2013; **62** (1): 112–20.
142. **Torre C, Wang SJ, Xia W, Bourguignon LY.** Reduction of hyaluronan-CD44-mediated growth, migration, and cisplatin resistance in head and neck cancer due to inhibition of Rho kinase and PI-3 kinase signaling. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; **13** (5): 493–501.
143. **Chen PC, Cheng HC, Yang SF, et al.** The CCN family proteins: modulators of bone development and novel targets in bone-associated tumors. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 437096.
144. **Kubota S, Takigawa M.** Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*; **128** (3): 181–96.
145. **Lin MT, Chang CC, Chen ST, et al.** Cyr61 expression confers resistance to apoptosis in breast cancer MCF-7 cells by a mechanism of NF-kappaB-dependent XIAP up-regulation. *J Biol Chem* 2004; **279** (23): 24015–23.
146. **Kaylan KB, Gentile SD, Milling LE, et al.** Mapping lung tumor cell drug responses as a function of matrix context and genotype using cell microarrays. *Integr Biol (Camb)* 2016; **8** (12): 1221–31.
147. **Tumbarello DA, Temple J, Brenton JD.**  $\beta 3$  integrin modulates transforming growth factor beta induced (TGFBI) function and paclitaxel response in ovarian cancer cells. *Mol Cancer* 2012; **11**: 36.
148. **Kontseikova S, Polcicova K, Takacova M, Pastorekova S.** Endosialin: molecular and functional links to tumor angiogenesis. *Neoplasma* 2016; **63** (2): 183–92.
149. **Craft CS, Pietka TA, Schappe T, et al.** The extracellular matrix protein MAGP1 supports thermogenesis and protects against obesity and diabetes through regulation of TGF- $\beta$ . *Diabetes* 2014; **63** (6): 1920–32.
150. **Midgley AC, Rogers M, Hallett MB, et al.** Transforming growth factor- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )-stimulated fibroblast to myofibroblast differentiation is mediated by hyaluronan (HA)-facilitated epider-

mal growth factor receptor (EGFR) and CD44 co-localization in lipid rafts. *J Biol Chem* 2013; **288**: 14824–38.

151. **Berezhnaya NM, Kovalchuk WV, Spivak UD, et al.** Anti-tumor activity of lymphocytes upon the development of the resistance to doxorubicin in MCA-rhabdomyosarcoma-bearing mice. *Exp Oncol* 2002; **24**: 292–4.

152. **Berezhnaya NM, Vinnichuk UD, Konovalenko VF, et al.** The sensitivity of chemoresistant human tumor explants to lysis by activated and nonactivated autologous lymphocytes: a pilot study. *Exp Oncol* 2005; **27** (4): 303–7.

## PHYSIOLOGICAL SYSTEM OF CONNECTIVE TISSUE AND ONCOGENESIS. III. FORMATION OF RESISTANCE TO CHEMOTHERAPY

*V.F. Chekhun, N.M. Berezhnaya*

**Summary.** *Modern ideas about the role of connective tissue components in the formation of resistance of malignant tumors to chemotherapy drugs are highlighted. The mechanisms of participation in the resistance of cancer-associated fibroblasts, stellate cells, adipocytes, mesenchymal stem cells, as well as some components of the extracellular matrix are considered. Information is presented on the role of microenvironment, hypoxia, extracellular vesicles (both tumor and stromal cells) in the formation of resistance. The discussion is focused on the prospects for some approaches to overcome resistance involving connective tissue components.*

**Key Words:** malignant tumors, connective tissue system, stroma cells, extracellular matrix, resistance to chemotherapy.

**Адрес для переписки:**

Чехун В.Ф.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45  
Институт экспериментальной патологии,  
онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины  
E-mail: chekhun@onconet.kiev.ua

Получено: 21.07.2017