

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-1.ru.
Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489>

Роль микроокружения в росте и распространении опухоли

В.О. Бицадзе¹, Е.В. Слуханчук¹, А.Г. Солопова¹, Д.Х. Хизроева¹,
Ф.Э. Якубова¹, Э.А. Оруджова², Н.Д. Дегтярева¹, Е.С. Егорова¹,
Н.А. Макацария¹, Н.В. Самбунова¹, В.Н. Серов³, Л.А. Ашрафян³,
З.Д. Асланова¹, А.В. Лазарчук¹, Е.С. Кудрявцева¹, А.Е. Солопова^{1,3},
Д.Л. Капанадзе⁴, Ж.-К. Гри^{1,5}, И. Элалами^{1,6,7}, Д. Ай^{1,8}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²Родильный дом № 1 – филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова
Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. академика Опарина, д. 4;

⁴Центр патологии беременности и гемостаза; Грузия, 0179 Тбилиси, ул. Узнадзе, д. 78;

⁵Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁶Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁷Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

⁸Венский университет; Австрия, 1010 Вена, Universitätsring, д. 1

Для контактов: Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Резюме

Введение. Микроокружение опухоли (МОО) играет одну из самых важных ролей в онкогенезе. В его состав помимо опухолевых клеток входят и неопухолевые клетки и другие компоненты, стимулирующие и способствующие неконтролируемой пролиферации опухоли.

Цель: в статье подробно изложены все участники МОО и их вклад в онкогенез. Обзор основан на анализе предыдущих исследований по данной проблеме.

Результаты. Микроокружению опухоли в настоящее время уделяется большое внимание в литературе. Выделяют его особую роль в инициации, прогрессии опухоли и метастазировании. В исследованиях описаны различные компоненты МОО, такие как рак-ассоциированные фибробласты, нейтрофилы, адипоциты, сосудистая сеть опухоли, лимфоциты, внеклеточный матрикс, дендритные клетки, внеклеточные ловушки и другие. Важную роль отводят участникам реакций тромбовоспаления как неотъемлемой части МОО.

Заключение. Компоненты МОО могут выступать в роли новых мишеней как диагностики, так и противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: микроокружение опухоли, МОО, прогрессия опухоли, рост опухоли, рак, метастазирование

Для цитирования: Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Солопова А.Г., Хизроева Д.Х., Якубова Ф.Э., Оруджова Э.А., Дегтярева Н.Д., Егорова Е.С., Макацария Н.А., Самбунова Н.В., Серов В.Н., Ашрафян Л.А., Асланова З.Д., Лазарчук А.В., Кудрявцева Е.С., Солопова А.Е., Капанадзе Д.Л., Гри Ж.-К., Элалами И., Ай Д., Макацария А.Д. Роль микроокружения в росте и распространении опухоли. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):96–111. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489>.

The role of the microenvironment in tumor growth and spreading

Viktoria O. Bitsadze¹, Ekaterina V. Slukhanchuk¹, Antonina G. Solopova¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Fidan E. Yakubova¹, Esmira A. Orudzhova², Natalia D. Degtyareva¹, Elena S. Egorova¹, Nataliya A. Makatsariya¹, Natalia V. Samburova¹, Vladimir N. Serov³, Lev A. Ashrafyan³, Zamilya D. Aslanova¹, Arina V. Lazarchuk¹, Ekaterina S. Kudryavtseva¹, Alina E. Solopova^{1,3}, Daredzhan L. Kapanadze⁴, Jean-Christophe Gris^{1,5}, Ismail Elalamy^{1,6,7}, Cihan Ay⁸, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Maternity Hospital No. 1 – Branch of Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow City Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of Russian Federation; 4 Akademika Oparina Str., Moscow 117997, Russia;

⁴Center for Pathology of Pregnancy and Hemostasis; 78 Uznadze Str., Tbilisi 0179, Georgia;

⁵University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁶Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁷Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France;

⁸University of Vienna; 10 Universitätsring, Vienna 1010, Austria

Corresponding author: Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Abstract

Introduction. The tumor microenvironment (TME) consisting of non-tumor cells and other components plays a crucial role in cancer development by promoting uncontrolled tumor growth.

Aim: to detail all the components in TME and their contribution to carcinogenesis by analyzing available publications.

Results. Currently, TME study is of great interest in the medical field. Its crucial role in the tumor initiation, progression, and spreading is emphasized. Several constituents have been identified in TME including cancer-associated fibroblasts, neutrophils, adipocytes, tumor vasculature, lymphocytes, extracellular matrix, dendritic cells, neutrophil extracellular traps, etc. Thromboinflammatory reactions are also considered an important TME element.

Conclusion. TME constituents can serve as new targets for both diagnostics and antitumor therapy.

Keywords: tumor microenvironment, TME, tumor progression, tumor growth, cancer, metastasis

For citation: Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Solopova A.G., Khizroeva J.Kh., Yakubova F.E., Orudzhova E.A., Degtyareva N.D., Egorova E.S., Makatsariya N.A., Samburova N.V., Serov V.N., Ashrafyan L.A., Aslanova Z.D., Lazarchuk A.V., Kudryavtseva E.S., Solopova A.E., Kapanadze D.L., Gris J.-C., Elalamy I., Ay C., Makatsariya A.D. The role of the microenvironment in tumor growth and spreading. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):96–111. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ В состав микроокружения опухоли (МОО) входят клеточные и бесклеточные компоненты, составляющие в совокупности динамичную и сложную среду, оказывающую большое влияние на поведение опухоли.
- ▶ В состав МОО входят кровеносные сосуды, иммунные клетки, внеклеточный матрикс, лимфоциты, фибробласты, клетки-участники реакций воспаления, сигнальные молекулы, а также опухолевые стволовые клетки.

Что нового дает статья?

- ▶ Обобщена информация, полученная в результате исследований последних лет в этой области, посвященная составу МОО, вкладу каждого из участников в онкогенез, метастазирование и прогрессию опухоли.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Участники МОО могут являться новыми мишенями для разработки как диагностических стратегий, так и новых видов противоопухолевой терапии.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The tumor microenvironment (TME) includes cellular and acellular components, which together constitute a dynamic and complex environment primarily influencing on tumor behavior.
- ▶ TME includes blood vessels, immune cells, extracellular matrix, lymphocytes, fibroblasts, inflammatory cells, signaling molecules, and tumor stem cells.

What are the new findings?

- ▶ This review summarizes the data obtained published recently on TME, the contribution of each of the players to tumorigenesis, metastasis and tumor progression.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ TME constituents may represent new targets for development of both diagnostic strategies and new types of antitumor therapy.

Введение / Introduction

Микроокружение опухоли (МОО) представляет собой сложную и динамичную среду, состоящую как из клеточных, так и бесклеточных компонентов [1]. В МОО входят окружающие опухоль иммунные клетки, кровеносные сосуды, внеклеточный матрикс (ВКМ), фибробласты, лимфоциты, воспалительные клетки и различные сигнальные молекулы [2]. Данные исследований показали, что незлокачественные клетки в МОО составляют около 50 % от массы опухоли и ее метастазов [3], они участвуют во всех этапах канцерогенеза, стимулируя неконтролируемую пролиферацию клеток [4]. В составе МОО присутствуют также и опухолевые стволовые клетки, способные к самовоспроизведению и стимуляции онкогенеза. В настоящее время в исследованиях выделены опухолевые стволовые клетки у пациенток с опухолями легких, молочной железы, мозга и толстой кишки [5, 6]. МОО содержит гетерогенную популяцию клеток опухоли и стромальные клетки, задействованные в опухолевую прогрессию. Взаимодействия между клетками регулируют хемокины, цитокины, факторы роста и ферменты ремоделирования ВКМ и воспаления [7]. Состав МОО варьируется в зависимости от типа рака и особенностей каждого конкретного пациента [6].

Состав микроокружения опухоли / Tumor microenvironment components

Клеточные компоненты микроокружения опухоли / Cellular components of tumor microenvironment

Клетки иммунной системы / Immune cells

Важным компонентом МОО являются клетки иммунной системы. Взаимоотношения между МОО и иммунными клетками происходят двумя путями: иммунные клетки могут либо стимулируют, либо подавляют рост опухоли. Инфицирование с последующим развитием воспаления лежит в основе патогенеза некоторых опухолей, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, рака шейки матки и колоректального рака.

Среди иммунных клеток выделяют клетки врожденного и приобретенного иммунитета. Макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки относятся к врожденному иммунитету. Врожденный иммунитет вступает в действие сразу после взаимодействия с антигеном. Т-клетки, В-клетки и NK-клетки относятся к приобретенному иммунитету. Приобретенный иммунитет формируется под воздействием антигенов с последующим формированием иммунологической памяти [1].

Взаимодействие клеток опухоли с клетками МОО способствует привлечению, активации и перепрограммированию иммунных и стромальных клеток во внеклеточном пространстве [8]. На прогрессию опу-

холи влияют компоненты МОО и иммунный надзор. Оценка иммунного МОО имеет важное прогностическое значение и может дополнять гистопатологические и молекулярные характеристики опухоли при оценке реакции пациента на терапию [8, 9].

На ранних стадиях развития опухоли злокачественные клетки являются слабыми мишенями и стимуляторами иммунного ответа. Постепенно они становятся устойчивыми к реакциям врожденного иммунитета и далее подавляют иммунные реакции [9].

Т-лимфоциты / T-lymphocytes

Т-лимфоциты обладают собственными Т-клеточными рецепторами. Вследствие иммунодепрессии блокируется созревание и работа Т-лимфоцитов. Некоторые Т-клетки способствуют онкогенезу, тогда как другие обладают противоопухолевым действием [10, 11]. В МОО присутствуют различные популяции Т-клеток, которые инфильтрируют инвазивный край опухоли и находятся в дренирующих лимфатических коллекторах.

В МОО наиболее распространенным типом губительных для опухолевых клеток Т-лимфоцитов являются цитотоксические CD8+ Т-клетки памяти. Они выявляют опухолевые антигены на поверхности клеток опухоли и запускают иммунные реакции [12]. Чем больше в МОО цитотоксических Т-лимфоцитов, тем лучше у онкологического больного прогноз. Помимо этого, путем секреции интерферона- γ (англ. interferon gamma, IFN- γ) цитотоксические Т-лимфоциты снижают выраженность ангиогенеза. В МОО CD8+ Т-клетки обычно поддерживаются CD4+ Т-хелперами 1 (англ. T-helper 1 cells, Th1), которые высвобождают интерлейкин-2 (англ. interleukin-2, IL-2) и IFN- γ . Повышенные концентрации клеток Th1 в МОО сопряжены с положительным прогнозом при некоторых типах опухолей.

Другие популяции клеток CD4+, такие как клетки Th2, путем выделения IL-4, IL-5 и IL-13 поддерживают ответ В-клеток [9, 12]. С другой стороны, клетки Th17 способствуют росту опухоли и развитию воспаления путем синтеза IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 [12]. Таким образом, в МОО CD4+ Т-клетки участвуют в большом спектре иммунных реакций, дифференцируясь во множество подтипов.

Регуляторные Т-клетки / Regulatory T-cells

МОО в зависимости от иммунного ландшафта бывает трех видов. При иммунно-инфильтрированном МОО иммунные клетки (например, цитотоксические Т-клетки) распределены равномерно, что указывает на активный иммунный ответ. При втором типе иммунные клетки расположены в опухоли по периферии МОО и не проникают в нее. При третьем виде опухолевого МОО отсутствует иммунный ответ на опухоль и нет инфильтрации иммунных клеток. У онкологических пациентов регуляторные Т-клетки (англ. regulatory T cells,

T-regs) формируют иммуносупрессивное МОО, подавляя тем самым противоопухолевый иммунный ответ и способствуя опухолевому росту.

Для подавления воспалительных реакций и контроля аутоиммунитета необходимы T-regs, которые в МОО широко представлены [13]. Они ослабляют противоопухолевые иммунные реакции и способствуют прогрессии опухоли. T-regs секретируют IL-2, который модулирует работу естественных клеток-киллеров (англ. natural killer cells, NK-cells). T-regs оказывают иммуносупрессивное действие за счет продукции IL-10, трансформирующего фактора роста бета (англ. transforming growth factor-beta, TGF- β) и влияние через цитотоксический T-лимфоцитарный антиген 4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA4). Кроме того, T-regs за счет взаимодействия с фибробластами, эндотелиальными клетками и стромальными клетками, а также за счет секреции факторов роста поддерживают выживание клеток опухоли. CD4+ T-клетки с проонкогенными эффектами представляют собой иммуносупрессивные T-регуляторные клетки, экспрессирующие транскрипционный фактор FOXP3 (англ. forkhead box P3) и CD25. Большое количество T-regs в МОО коррелирует с плохим прогнозом при различных типах рака [14]. Клинические исследования показали, что истощение T-regs может вызвать регресс метастатических поражений у пациентов с поздней стадией меланомы. Более того, истощение T-regs и последующая вакцинация опухолевым антигеном инициируют противоопухолевые реакции CD4+ T-клеток. T-regs подавляют рост опухоли при некоторых видах В-клеточного рака; их присутствие при лимфоме Ходжкина коррелирует с хорошим прогнозом, предположительно за счет прямого подавления роста опухолевых клеток [15, 16].

Гамма-дельта-Т-лимфоциты / Gamma-delta-T-lymphocytes

Гамма-дельта-Т-лимфоциты ($\gamma\delta$ -Т-клетки) цитотоксичны в отношении большого количества опухолевых клеток, включая стволовые опухолевые клетки [17]. Роль $\gamma\delta$ -Т-клеток как составной части МОО в прогрессии опухоли до сих пор не ясна.

В-лимфоциты / B-lymphocytes

В-клетки – это специализированные антителопродуцирующие иммунные клетки, секретирующие цитокины и презентующие антигены. В-лимфоциты присутствуют в лимфатических узлах и лимфоидных структурах, прилегающих к МОО и инвазивному краю опухоли [18]. По сравнению с Т-лимфоцитами, в МОО относительно мало инфильтрирующих В-клеток. Инфильтрация В-клеток в МОО улучшает прогноз при некоторых видах рака молочной железы (РМЖ) и яичников [19].

Результаты исследований на мышиных моделях, в которых В-клетки подавляют опухольспецифические цитотоксические реакции Т-клеток, этим данным противоречат. В более поздних исследованиях также подтвердилось стимулирующее влияние В-клеток на рост опухоли на мышиных моделях рака кожи [20]. Регуляторные В-клетки (англ. regulatory B cells, B-regs) – иммуносупрессивная популяция В-клеток, источников IL-10, а также клетки B10 [21] способствуют росту опухоли и подавляют опухольспецифические иммунные реакции при раке кожи, а также способствуют метастазированию в легкие на мышиных моделях РМЖ. В-regs подавляют противоопухолевый эффект антител к CD20 на мышиных моделях лимфомы [22]. Однако все эти эффекты не связаны с проникновением В-regs в МОО. В-regs влияют на другие иммунные клетки в окружающей лимфоидной ткани, модулируют активность миелоидных клеток [20].

В-лимфоциты в МОО играют роль как в регуляции выживания и пролиферации опухолевых клеток, так и в развитии резистентности к терапии и ускользанию от иммунного надзора [23]. Контроль В-клеток в МОО помогает прервать иницирование вызванной опухолью иммуносупрессии за счет TGF- β -зависимого преобразования клеток FOXP3+.

NK- и NKT-клетки / NK- and NKT-cells

Цитотоксические лимфоциты, естественные киллеры (NK) и естественные Т-киллеры (natural killer T cells, NKT-cells) проникают в строму опухоли, но не контактируют с опухолевыми клетками. Естественные клетки-киллеры идентифицируют инфицированные вирусом циркулирующие в крови клетки хозяина или опухолевые клетки. Для многих видов рака, таких как колоректальный рак, рак желудка, легких, почек и печени, их наличие является предиктором хорошего прогноза. NK- и NKT-клетки экспрессируют и используют различные рецепторы для сохранения здоровых клеток и идентификации клеточных мишеней. Во время контакта с клетками МОО сигналы от этих рецепторов могут передаваться и активировать NK-клетки. NK- и NKT-клетки в МОО обнаруживают изменения в тканях хозяина [24] и приводят к последующей активации клеток иммунитета. Функционально NK-клетки подразделяются на 2 класса: клетки противоопухолевой защиты и провоспалительные клетки, секретирующие воспалительные цитокины. NK-клетки высокоэффективны в уничтожении опухолевых клеток, способны предотвращать метастазирование, однако они менее эффективны в отношении опухолевого микроокружения.

Опухоль-ассоциированные макрофаги / Tumor-associated macrophages

Опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) являются составными элементами МОО при опухо-

лях человека [25]. ОАМ являются обязательными спутниками опухолевых клеток в процессе миграции, инвазии и метастазирования [26]. Макрофаги – важнейшие компоненты врожденного иммунитета. ОАМ, дендритные клетки и опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) в МОО участвуют в прогрессии опухоли [4]. Макрофаги модулируют иммунные реакции путем фагоцитоза патогенов и презентации антигенов. Кроме того, макрофаги играют решающую роль в регенерации. Макрофаги, происходящие из моноцитов, можно разделить на макрофаги М1 – провоспалительные, ответственные за фагоцитоз клеток, и макрофаги М2 – иммуносупрессивные, участвующие в регенерации. Несмотря на то что в опухоли определяются оба класса макрофагов, МОО способствует усиленному росту М2 макрофагов за счет гипоксии и секреции цитокинов. В некоторых типах опухолей макрофаги составляют до 50 % массы опухоли. Исследования показали, что наличие ОАМ в МОО сопряжено с плохим прогнозом. Макрофаги способствуют экстравазации опухолевых клеток в отдаленные участки, они подавляют противоопухолевые иммунные реакции [4]. ОАМ противодействуют противоопухолевой терапии: снижают эффект лучевой терапии, эффект цитотоксических препаратов и ингибиторов контрольных точек. ОАМ поддерживают инвазию опухолевых клеток путем синтеза различных молекул, которые способствуют ремоделированию тканей, таких как фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), металлопротеиназы (англ. metalloproteinases, MMPs) MMP-9 и MMP-2, а также провоспалительных молекул, таких как IL-1 β , хемокин (мотив C-X-C) лиганд 10 (англ. chemokine (C-X-C motif) ligand10, CXCL10) и фактор некроза опухоли-альфа (англ. tumor necrosis factor- α , TNF- α). Эти клетки выделяют факторы роста и цитокины, способствуя росту, миграции и выживаемости опухолевых клеток [27]. ОАМ экспрессируют молекулу адгезии сосудистых клеток (англ. vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) и могут переходить при дифференцировке в воспалительные моноциты [28]. Макрофаги вносят основной вклад в опухолевый ангиогенез. Опухоль привлекает ОАМ путем высвобождения хемоаттрактантов, вызванных гипоксией, таких как VEGF, эндотелины и эндотелиальный полипептид II, активирующий моноциты (англ. endothelial monocyte-activating polypeptide II, EMAP II), также известный как AIMP1. Идентифицирован также индуцированный гипоксией проангиогенный фенотип макрофагов человека.

Дендритные клетки / Dendritic cells

Особое место в работе иммунной системы занимают дендритные клетки (ДК), выступающие в роли антигенпрезентирующих клеток. Они связывают между собой приобретенный и врожденный иммунитет, рас-

познавая, захватывая и представляя антигены Т-клеткам во вторичных лимфоидных органах (например, лимфатических узлах). В МОО ДК также заняты презентацией и процессингом антигенов [29]. Они мигрируют в лимфатические узлы, где инициируют иммунный ответ, стимулируя Т- и В-клетки [30]. ДК в МОО недостаточно адекватно стимулируют иммунный ответ на опухоль-ассоциированные антигены в связи с гипоксией и провоспалительным влиянием цитокинов на них МОО.

Опухоль-ассоциированные нейтрофилы / Tumor-associated neutrophils

Роль опухоль-ассоциированных нейтрофилов (ОАН) в прогрессии и метастазировании опухоли противоречива. Нейтрофилы способствуют росту опухоли на моделях рака у мышей за счет активации ангиогенеза [31], деградации внеклеточного матрикса и иммуносупрессии [32], метастазированию путем создания преметастатических ниш [33]. Противоопухолевая активность нейтрофилов отмечается на фоне иммунологической или цитокиновой активации. В этих условиях нейтрофилы могут непосредственно уничтожать опухолевые клетки [34], а также оказывают опосредованное действие через подавление TGF- β . Нельзя не упомянуть также и множественные и разнонаправленные эффекты производных нейтрофилов – внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), которые активно участвуют как в опухолевом росте, так и в метастазировании.

Строма / Stroma

Опухолевые клетки рекрутируют поддерживающие клетки из стромы близлежащей ткани для продолжения роста опухоли. Строма обладает способностью контролировать онкогенез, рост опухолевых клеток, метастазирование и инвазию. Более того, строма способствует росту мезенхимальных клеток [35]. Состав стромальных клеток может значительно различаться в зависимости от типа опухоли. В состав стромальных клеток входят фибробласты, адипоциты, звездчатые клетки и эндотелиальные клетки сосудов. В МОО после рекрутирования стромальные клетки секретируют множество факторов, влияющих на пролиферацию, инвазию и метастазирование опухоли, а также ангиогенез. Чтобы опухолевые клетки сформировали опухоль значительных размеров, они должны обрести способность проникать в другие клеточные пространства. С этой целью они должны разрушать базальную мембрану и отделять тканевую паренхиму от эпителиального компартмента. В процессе инвазии МОО контролируется ростом опухоли. Опухоль-ассоциированная строма обеспечивает опухоль питательными веществами, кислородом, ферментами и связанными с матриксом факторами

роста, которые способствуют прогрессии опухоли. Стромальные клетки делятся и дифференцируются в различные линии клеток в зависимости от состава МОО.

Адиipoциты / Adipocytes

При некоторых видах опухолей адипоциты способствуют привлечению опухолевых клеток и их росту за счет выделения адипокинов и обеспечения опухоли жирными кислотами. Адипоциты – это специализированные клетки организма, которые отвечают за хранение избыточной энергии в виде жира и контролируют энергетический баланс. На МОО адипоциты влияют за счет секреции факторов роста, цитокинов, метаболитов, ферментов и гормонов. Опухолевые клетки, делая доступными свободные жирные кислоты, стимулируют адипоциты. Далее адипоциты используют жирные кислоты для формирования клеточных мембран, экзосом и липидных биоактивных молекул, производства энергии. Важный гормон, вырабатываемый адипоцитами, лептин, способствует прогрессии опухоли как напрямую, влияя на пролиферацию клеток РМЖ, так и косвенно, путем активации макрофагов. За счет секреции металлопротеиназ, таких как MMP-1, MMP-7, MMP-10, MMP-11 и MMP-14 адипоциты участвуют в модификации ВКМ. Более 40 % онкологических пациентов страдают ожирением, что делает его основным фактором риска прогрессии опухоли [36].

Эндотелиальные клетки / Endothelial cells

Сосудистый эндотелий представляет собой тонкий монослой эндотелиальных клеток, формирующий кровеносные сосуды. Эндотелий сосудов является не только барьером между кровью и тканью, он участвует в транспорте питательных веществ и воды, переносит иммунные клетки и участвует в неoангиогенезе, поддерживает метаболизм. Для газообмена и транспорта питательных веществ опухолевые клетки используют простую диффузию на ранних стадиях развития. Как только объем опухоли достигает 1–2 мм³, в МОО развиваются гипоксия и ацидоз, с целью преодоления которых начинается неoангиогенез опухоли.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – основной, но не единственный стимулятор неoангиогенеза в МОО. Его выделяют как злокачественные клетки, так и провоспалительные лейкоциты. В процессе неoангиогенеза факторы роста в МОО, такие как фактор роста фибробластов (англ. fibroblast growth factor, FGF), фактор роста тромбоцитов (англ. platelet-derived growth factor, PDGF), VEGF и хемокины стимулируют эндотелиальные клетки и связанные с ними перicyты. Гипоксия в МОО приводит к активации факторов, индуцируемых гипоксией, факторов транскрипции, имеющих решающее значение для координации кле-

точных ответов на низкий уровень O₂.

Активация неoангиогенеза происходит в условиях гипоксии, а также при восприятии ангиогенного сигнала интактным эндотелием от злокачественных или воспалительных клеток. Вновь сформированная сосудистая сеть опухоли имеет патологическое строение, кровеносные сосуды неоднородные, с неправильной, ветвящейся структурой и неравномерным просветом, негерметичны. Последнее свойство сосудов повышает давление интерстициальной жидкости, способствуя неоднородности распределения лекарств и питательных веществ, оксигенации, кровотока в МОО. Все эти свойства вновь сформированной сосудистой сети усиливают гипоксию в МОО и облегчают метастазирование.

Помимо ангиогенеза, эндотелиальные клетки играют роль в стимуляции миграции, инвазии и метастазирования клеток опухоли. Эндотелиальные клетки подвергаются эндотелиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) и превращаются в опухоль-ассоциированные фибробласты. Переход от эндотелиальных клеток к ОАФ организуется TGF-β и протеином костномозгового происхождения. Этот переход приводит к потере межклеточных связей, миграции и потере свойств эндотелиальных клеток. Опухолевые клетки в процессе метастазирования должны сначала покинуть первичную опухоль, попасть в сосудистую систему в процессе, известном как интравасация. Кровеносные сосуды, образующиеся в МОО, обычно незрелы и не имеют надлежащих межклеточных связей, что позволяет клеткам опухоли легко осуществлять экстравазацию.

Лимфатические эндотелиальные клетки / Lymphatic endothelial cells

Клетки опухоли стимулируют лимфангиогенез благодаря VEGF-C или VEGF-D [37]. Опухолевые клетки проникают и в существующие лимфатические сосуды, однако на фоне секреции высоких концентраций VEGF-C или VEGF-D растет количество лимфатических сосудов, собирательных лимфатических сосудов и гиперплазия лимфатических узлов. Лимфатические эндотелиальные клетки в МОО и образованные ими лимфатические сосуды благоприятствуют распространению опухоли [38].

Опухоль-ассоциированные фибробласты / Tumor-associated fibroblasts

Основным компонентом стромы опухоли являются опухоль-ассоциированные фибробласты. Они играют важную роль во взаимодействии между клетками МОО и опухоли. ОАФ могут происходить из различных клеток-предшественников, таких как миоэпителиальные клетки или мезенхимальные стволовые клетки, гладкомышечные клетки и эндотелиальные клетки. При повреждении ткани фибробласты осуществляют обратимый переход в миофибробласты,

которые активно участвуют в регенерации ткани. Миофибробласты активируются и становятся способными к участию в регенерации под влиянием сигналов TGF- β . К регенераторным свойствам в данном случае относятся способность к пролиферации, секреции и образованию внеклеточного матрикса. Именно в связи с этим опухоли получили название «раны, которые никогда не заживают».

В МОО ОАФ производят большинство внеклеточных компонентов, включая факторы роста, цитокины и внеклеточный матрикс. Фибробласты в составе МОО секретируют компоненты ВКМ и ферменты ремоделирования ВКМ [39].

ОАФ формируют МОО четырьмя основными способами:

1. пролиферация и метастазирование опухоли;
2. неоангиогенез;
3. ремоделирование ВКМ;
4. иммуносупрессия.

В опухолях эпителиального происхождения эпителиально-мезенхимальный переход является критическим этапом метастазирования [40, 41]. Одним из способов контроля метастазирования является секреция ОАФ TGF- β , фактора роста, необходимого для ЭМП и ангиогенеза. TGF- β из фибробластов запускает ЭМП в клетках опухоли и способствует созданию иммуносупрессивного микроокружения [39]. Чтобы облегчить миграцию клеток опухоли через МОО, ОАФ секретируют MMP-3, которая разрушает Е-кадгерин, способствуя инвазии клеток опухоли. ОАФ способствуют иммуносупрессии за счет продукции иммуномодулирующих хемокинов и цитокинов. Они выделяют факторы роста, в частности, секретируемый фибробластами протеин-1 (англ. fibroblast-specific protein 1, FSP1), и цитокины, которые запускают процессы метастазирования, что продемонстрировано при РМЖ и раке толстой кишки [40, 42]. ОАФ способствуют пролиферации опухолевых клеток [40, 43]. ОАФ секретируют факторы роста, такие как фактор роста гепатоцитов (англ. hepatocyte growth factor, HGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), VEGF и FGF, которые являются митогенными для опухолевых клеток. Хемокин CXCL12, продуцируемый фибробластами, способствует росту и выживанию опухолевых клеток, а также обладает хемотаксисными свойствами, которые стимулируют миграцию других типов стромальных клеток и их предшественников в МОО.

При некоторых видах рака ОАФ располагаются разрозненно по всей опухолевой массе, при других они окружают злокачественные клетки плотной стромой, ограничивающей эффективность противоопухолевых препаратов [39]. Изучалось влияние удаления клеток, положительных по маркеру фибробластов – белку активации фибробластов- α (англ. fibroblast activation protein alpha, FAP- α) у мышей

с опухолями, на фоне чего развивался некроз опухоли под влиянием IFN- γ и TNF- α . Авторы показали, что FAP-положительные клетки МОО являются важными медиаторами иммуносупрессии [44].

Перициты / Pericytes

Перициты – периваскулярные стромальные клетки являются составной частью опухолевой сосудистой сети, которая обеспечивает поддержку кровеносных сосудов [45]. Клинические исследования при раке мочевого пузыря, колоректальном раке и инвазивном РМЖ показали, что низкая концентрация в сосудистой сети перицитов предрасполагает к плохому прогнозу и активации метастазирования. В исследовании было показано, что истощение пула перицитов на мышинных моделях подавляло рост первичной опухоли, но увеличивало гипоксию [46] и усиливало метастазирование.

Звездчатые клетки – это покоящиеся стромальные клетки мезенхимального происхождения печени и поджелудочной железы. Звездчатые клетки активируются при повреждении и вступают в клеточный цикл, трансформируясь в миофибробласты. TGF- β запускает активацию звездчатых клеток, после чего они модифицируют ВКМ и начинают выделять проангиогенные факторы, такие как VEGF-A и MMP-2 [47].

Опухолевые стволовые клетки / Tumor stem cells

Опухолевые стволовые клетки взаимодействуют с МОО посредством активации таких путей, как Notch-1 и PI3K [48]. Опухолевые стволовые клетки сохраняются в условиях гипоксии и способствуют выработке проангиогенных факторов и VEGF, а также индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа (англ. hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α). Иногда стволовые клетки запускают в МОО иммунную толерантность путем синтеза противовоспалительных цитокинов [49].

Защита опухолевых стволовых клеток с помощью МОО включает влияние ЭМП и ОАФ. ОАФ являются активным стромальным компонентом МОО. ОАФ модулируют состав ВКМ и взаимодействуют с другими типами клеток, стимулируют прогрессию опухоли за счет секреции растворимых факторов. Эти клетки посредством секреции экзосом, которые в конечном итоге стимулируют миграцию клеток, способны управлять опухолеподобным поведением в МОО [50]. У пациентов с раком простаты ОАФ в МОО за счет увеличения пролиферации клеток и образования сфероидов на фоне паракринной передачи сигналов способствуют росту опухолевых стволовых клеток. При ЭМП эпителиальные клетки становятся фибробластно-мезенхимальными клетками [50]. При МОО повышенная инвазивность и подвижность клеток, а также оборот компонентов ВКМ сопровождают ЭМП. МОО защищает опухолевые стволовые клетки благодаря ЭМП, позволяя им проникать в базальную мембрану, перемещаться в отдаленные места и образовывать вторичные опухоли.

Опухолевые клетки обычно погружены в плотный внеклеточный матрикс, состоящий из коллагена, протеогликанов, белков и гликопротеинов [50]. Повышенное отложение этих веществ в матриксе может снизить эффективность противоопухолевой терапии.

МОО защищает опухолевые стволовые клетки и за счет ангиогенеза [50]. Опухолевой ангиогенез происходит быстро и осуществляется в результате взаимодействия эндотелиальных клеток и перicytот. Высокая скорость потребления кислорода в сочетании с быстрой клеточной пролиферацией может привести к гипоксии и гипотрофии. При гипоксии активируется HIF-1 α и регулирует альтернативные ангиогенные сигнальные процессы. Недостаточный кровоток в результате дезорганизованного ангиогенеза в МОО создает уникальную метаболическую среду. В участке опухолевого роста концентрация источников энергии вынуждает клетки опухоли к пролиферации и переходу на гликолиз [51]. Гликолитические опухолевые клетки и Т-клетки в МОО усиливают экспрессию таких переносчиков глюкозы, как натрий-глюкозный котранспортер 1-го типа (англ. sodium/glucose cotransporter 1, SGLT1) и односторонний белок-переносчик глюкозы (англ. facilitated glucose transporter member 1, GLUT-1). Активированные Т-клетки поглощают глюкозу из опухолевой среды без значительной конкуренции со стороны опухолевых клеток.

Неклеточные компоненты микроокружения опухоли / Non-cellular components of the tumor microenvironment

Внеклеточный матрикс / Extracellular matrix

Внеклеточный матрикс считается межклеточным субстратом, который обеспечивает структурную и биохимическую поддержку клеточных элементов. ВКМ состоит из белков, протеогликанов, минералов и воды [35], макромолекул, таких как коллагены, гликопротеины и ферменты, которые влияют на межклеточное взаимодействие, адгезию и пролиферацию клеток [41, 52]. ВКМ обладает свойствами живой клетки [35]. В зависимости от потребностей конкретной ткани и присутствующих вокруг клеток компоненты ВКМ различны. Он может подвергаться ремоделированию, при котором его первичные компоненты разрушаются с помощью протеиназ и модифицируются. Факторы клеточного роста во ВКМ, такие как интегрины, обеспечивают способность опухолевых клеток взаимодействовать с МОО. ВКМ регулирует выработку белков, включая коллаген, эластин и ламинин [41].

ВКМ обеспечивает в МОО не только каркас для клеток, но и играет роль в распространении опухоли потому, что адгезия клеток во ВКМ является ключом к ее перемещению. ВКМ, модулируя физические свойства опухолевых клеток, влияет на их миграцию. Клетки могут мигрировать из областей с низкой концентрацией ВКМ в области с высокой концентрацией в ре-

зультате градиента адгезии [41], который определяет скорость, с которой клетки опухоли мигрируют из одной области в другую [35]. Слишком высокие концентрации ВКМ препятствуют миграции клеток [53].

ВКМ действует и как резервуар TGF- β [48], который регулирует рост нервных и эпителиальных клеток, заживление ран и иммунные реакции. Почти все клетки человека чувствительны к TGF- β . Его роль велика в поддержании тканевого гомеостаза и предотвращении прогрессирования [48]. Однако опухолевые клетки генетически нестабильны и могут уклоняться от подавляющего эффекта TGF- β в МОО. Злокачественные клетки способны избегать влияния TGF- β , инактивируя его рецепторы. С другой стороны, TGF- β усиливает иммунную толерантность [41]. Опухоли, продуцирующие TGF- β , защищены от иммунного надзора. Кроме того, ассоциированный с опухолью TGF- β способствует рекрутированию стромальных клеток, таких как миофибробласты и остеокласты, тем самым способствуя онкогенезу.

Состав ВКМ и его биомеханические характеристики оказывают влияние на передачу сигналов интегринов, влияя на такие механизмы онкогенеза как путь Hippo и ЭМП [41]. Клетки фиксируются во ВКМ через широкий спектр рецепторов, включая интегрины, которые играют большую роль в стимуляции дифференцировки эпителия и развития клеток [36, 37]. К прогрессии опухоли приводит потеря субъединиц интегрин, таких как $\alpha 6$ и $\alpha 2$. От таких веществ, как синдеканы, которые связывают белки ВКМ (ламинин и коллаген), зависит функция и активность интегринов.

Солидные опухоли содержат крупные отложения ВКМ (до 60 % массы опухоли). Высокий процент инфильтрации фибробластов в сочетании с большими отложениями коллагена приводит к резистентности к химиотерапии и плохому прогнозу для пациентов.

Экзосомы / Exosomes

Экзосомы представляют собой микровезикулы размером от 30 до 200 нм. Их содержимое зависит от клетки-источника и включает ДНК, РНК, липиды и белок. Экзосомы в МОО участвуют во взаимодействии между стромальными и опухолевыми клетками, способствуют неоангиогенезу и метастазированию, развитию воспаления, прогрессии опухоли. Гипоксия усиливает выработку экзосом и способствует переходу стромальных клеток в ОАФ.

Факторы роста / Growth factors

МОО содержит множество факторов роста, таких как VEGF и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), которые снижают активность противоопухолевых Т-клеток [50]. TGF- β , GM-CSF, PDGF и лейкоциты усиливают ангиогенез, препятствуют высвобождению сигналь-

ных молекул и стимулируют рост опухоли. МОО, регулируя активность сигнальных молекул и активность иммунных клеток, защищает опухолевые стволовые клетки. Компоненты МОО секретируют факторы роста, хемокины и цитокины, которые способствуют миграции клеток опухоли.

Опухолевый ацидоз / Tumor acidosis

Опухолевый рост во многом опосредован мутациями и модификациями генов. Однако известно, что он может быть запущен и метаболическим перепрограммированием [54]. Это перепрограммирование – сложный процесс, он включает взаимодействие между окружающей стромой и опухолевыми клетками. Исследователи сосредоточили свое внимание на метаболической адаптации при ацидозе в МОО. Ацидоз важен для прогрессии опухоли [54]. Он влияет на поведение опухоли, определяет скорость метастазирования и инвазии и диктует механизмы иммунного надзора. В связи с этим опухолевый ацидоз представляется важной терапевтической мишенью. Ацидоз больше не воспринимается как побочный эффект роста опухоли. Он считается важным регулятором прогрессии опухоли. Опухолевый ацидоз связан с внеклеточным накоплением молочной кислоты и гипоксией [54]. Метаболическая активность опухолевых клеток приводит к значительному накоплению ионов H^+ в МОО. Дезорганизованный характер сосудистой сети опухоли препятствует эффективной и своевременной элиминации ионов H^+ из внеклеточной среды, что приводит к развитию гипоксии в МОО и сдвигу гликолитического метаболизма. Снижение pH в МОО увеличивает подвижность опухолевых клеток и меняет динамику цитоскелета, что влияет на активность и поляризацию фибробластов и макрофагов [54]. Подщелачивание внутриопухолевого pH за счет участия актин-связывающих белков способствует усилению миграции клеток. С другой стороны, внеклеточное закисление ведет к активации протеаз и межклеточным взаимодействиям. Было показано, что участки опухоли с самым низким pH демонстрируют самую высокую скорость опухолевой инвазии и наоборот.

Исследования показывают, что связанный с лизосомами мембранный белок-2 (англ. lysosomal-associated membrane protein 2, LAMP2) в условиях ацидоза способствует выживанию клеток опухоли [54]. LAMP2 при онкогенезе защищает лизосомальные мембраны от протеолиза. Повышенная кислотность МОО в преинвазивных опухолевых клетках приводит к экспрессии регулятора аутофагии 5 (ATG5). Клетки, постоянно подвергающиеся воздействию низкой pH среды, имеют повышенные концентрации биомаркеров аутофагии, таких как ATG5 и BCL-2. Однако реальный механизм, с помощью которого происходят эти изменения, еще не до конца понятен.

Опухолевый микробиом / Tumor microbiome

Микробиомы являются источником различных метаболитов, системно и локально способствующих онкогенезу. Эти молекулы влияют на прогрессию заболевания и могут определять ответ на терапию. В настоящее время активно изучается взаимосвязь между фенотипами опухолей и видами колонизирующих тканей микроорганизмов. Микробиота оказывает большое влияние на эффективность иммунотерапии [50]. Влияние микробиоты кишечника на развитие рака зависит от взаимодействия ее с иммунной системой и компонентами МОО. Опухолевая микробиота в МОО влияет на биотрансформацию и обмен ксенобиотиков [50], которые определяют скорость роста и распространения опухолевых клеток в организме. Исследования, проводимые в области трансплантации фекальной микробиоты при инфицировании *Clostridium difficile*, предполагают успех в лечении сложных случаев рака [55].

Влияние опухоли на микроокружение / Effect of tumor on microenvironment

Клетки внутри МОО взаимодействуют друг с другом и с опухолевыми клетками, что оказывает влияние на инвазию, рост опухоли и метастазирование. МОО остается важным полем битвы между иммунной системой хозяина и опухолью. Широкий спектр клеточных взаимодействий в этой среде определяет толерантность хозяина и реакцию на опухоль.

Мезенхимальные клетки играют важную роль во взаимодействии между опухолью и МОО [56]. Этот тип стромальных клеток влияет на биологию опухоли благодаря своей способности дифференцироваться в перициты и ОАФ [43, 49]. Пептидные сигнальные молекулы, фактор 1 стромального клеточного происхождения (англ. stromal cell-derived factor-1, SDF-1), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (англ. monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), лейцин-37 (LL-37), TGF- β [17, 32], а также экзосомы и оксид азота (NO) высвобождаются опухолевыми клетками и облегчают рекрутирование и разрушение клеток мезенхимы.

Опухолевые клетки активируют фибробласты, способствуя прогрессии рака [48]. Фибробласты могут активироваться путем передачи сигналов фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A). Таким образом, стромальные активированные фибробласты играют важную роль в росте опухоли и могут быть использованы для лечения различных типов рака.

Влияние на микроокружение опухоли как новый терапевтический подход / Targeting tumor microenvironment as a new therapeutic approach

МОО является мишенью для разработки терапевтических противоопухолевых стратегий. В настоящее

время химиотерапия и лучевая терапия, хирургическое вмешательство остаются наиболее распространенными вариантами лечения опухолей. Изучение МОО является перспективным в отношении разработки новых методов лечения. Например, в МОО избирательное истощение T-regs может улучшить у онкологических пациентов функцию и выработку вакцинированных CD8+ T-клеток памяти [16, 20]. При лимфоме Ходжкина T-regs повышают выживаемость пациентов за счет прямого подавления деления и роста опухолевых клеток [57].

Внимание исследователей также сосредоточено на контроле проопухолевой активности клеток МОО, таких как NK- и NKT-клетки. Важными мишенями для разработки новых видов терапии являются и функции мезенхимальных клеток. Для усиления иммунологического надзора за опухолями можно использовать препараты, регулирующие эти функции.

Опухолевый ацидоз можно рассматривать как возможную терапевтическую цель, влияние на которую могут оказать нейтрализация кислой среды с помощью буферов, а также подавление выработки ионов водорода.

Ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как рецептор запрограммированной клеточной смерти 1 (англ. programmed death 1, PD-1) на здоровых клетках и лиганд запрограммированной клеточной смерти 1 (англ. programmed death ligand 1, PD-L1) на опухолевых клетках способствуют сохранению иммунных реакций [52]. Новым и важным подходом к лечению различных типов рака являются ингибиторы контрольных точек. Опухолевые клетки экспрессируют PD-L1, который связывается с PD-1 и активирует его. Связывание PD-L1 с PD-1 подавляет иммунную реакцию клетки, на которой экспрессируется PD-1. Ингибиторы PD-1 и PD-L1 препятствуют взаимодействию PD-L1 с его клеточными рецепторами [52]. Эти ингибиторы протестированы клинически при почечно-клеточном раке, меланомах, немелкоклеточном раке легкого, раке мочевого пузыря и раке толстой кишки [55]. Иммуноterapia, основанная на ингибиторах контрольных точек, сопряжена с длительным ответом и низким уровнем токсичности и уменьшает размеры опухолей.

Активация ДК путем вакцинации успешно применяется при лечении пациентов с раком предстательной железы. «Provenge» протокол заключается в сборе моноцитов у больных раком простаты, дифференцировку их в ДК, активации антигеном простатической кислой фосфатазы (англ. prostatic acid phosphatase, PAP) и последующим повторным введением их обратно пациентам.

Интегрины представляют собой рецепторы клеточной мембраны для различных белков ВКМ, влияющих на дифференцировку, пролиферацию и выживание опухолевых клеток [58]. Интегрины и их эффекторы

являются одними из наиболее многообещающих маркеров и мишеней в терапии опухолей. Антагонисты интегринов, например, антагонисты интегрин $\alpha v \beta 3$ и $\alpha v \beta 5$ циленгитид успешно блокируют прогрессирование опухоли и демонстрируют высокую противоопухолевую эффективность.

Одной из причин, почему часто проводится параллель между воспалением/заживлением ран и опухолевым ростом, является тот факт, что эти процессы способны нарушать работу иммунных клеток, активировать ангиогенез и запускать активацию онкогенных мутаций. МОО не только обеспечивает физический каркас, благоприятствующий росту опухоли, но и содержит различные факторы роста, хемокины и ангиогенные факторы, которые взаимодействуют с различными рецепторами клеток.

Исследования показали, что мутации в генах семейства TGF- β способствуют развитию опухолей. На развитие опухолей могут влиять мутации рецептора TGF- β II (англ. transforming growth factor beta receptor type II, TGFBR2), SMAD4 и рецептора активина 2A (англ. activin receptor type 2A, ACVR2A) [55]. И активин и TGF- β являются важными компонентами МОО и участвуют в регуляции клеточной дифференцировки, миграции, пролиферации и апоптоза. TGF- β индуцирует секрецию активина опухолевыми стромальными клетками и способствует метастатическому поведению в эпителиальных клетках.

Первоначально считалось, что основной функцией активина является высвобождение фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Однако недавно выяснилось, что немаловажную роль активин играет в процессах воспаления, иммунитете, фиброзе и ангиогенезе, является важным регулятором регенерации и канцерогенеза [59]. Исследования на животных моделях показали, что повышенная экспрессия активина приводит к образованию более крупных опухолей и опухолевой кахексии [54].

Антиангиогенная терапия направлена на воздействие на сигнальную ось VEGF/VEGF-R. К разновидностям антиангиогенной терапии относят рецепторные ловушки для VEGF-A или B (афлиберцепт), нейтрализующие антитела к VEGF-A (бевацизумаб), антитела, блокирующие связывание VEGF с его рецептором (рамцизумаб), и ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб). Монотерапия антиангиогенными препаратами недостаточно эффективна. Большой успех достигается путем комбинации с другими препаратами.

Несмотря на то что состав МОО неоднороден, некоторые специфические клетки и медиаторы присутствуют в нем во всех типах опухолей. Соответственно, некоторые разработанные потенциальные виды терапевтических стратегий в дальнейшем могут стать универсальными. Как показали исследования, иммуноterapia с участием антител CTLA4 эффективна в лечении рака на поздних стадиях.

Тромбовоспаление и микроокружение опухоли / Thromboinflammation and tumor microenvironment

Понятие «тромбовоспаление» введено в научный лексикон в 2004 г. Оно описывает взаимодействие между реакциями гемостаза и воспаления, которое имеет место при различных патофизиологических состояниях, таких как сепсис, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, инсульт, рак и др. Тромбовоспаление представлено взаимодействиями и реципрокной активацией между эндотелиальными клетками, субэндотелием, лейкоцитами, тромбоцитами и реакциями врожденного иммунитета, системами комплемента, коагуляции и фибринолиза. Взаимодействие между процессами тромбоза и воспаления имеет свои корни в основах реагирования на инфекционные агенты и повреждение тканей. У некоторых беспозвоночных «свертывание» происходит в гемолимфе и поддерживается гемоцитами, предшественниками тромбоцитов позвоночных. Воздействие бактерий на гемоциты или гемолимфу приводит к быстрой коагуляции гемолимфы с захватом патогена и ограничением его дальнейшего распространения. Эта ранняя базовая реакция в дальнейшем стала более специализированной. Позднее разграничились и роли гемостаза, воспаления и иммунитета.

Помимо сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, была доказана роль тромбовоспаления в прогрессии рака. В этой области опухоли рассматриваются как незаживающие раны. При таком сценарии тромбоциты тесно вовлечены в порочный круг активации клеток опухоли, которые, в свою очередь, активируют тромбоциты. Взаимная активация влечет за собой развитие рак-ассоциированного тромбоза, активацию нейтрофилов с выбросом внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), усиливает провоспалительное микроокружение, что способствует росту опухоли и метастазированию.

Компоненты NETs цитотоксичны в отношении опухоли. Миелопероксидаза (англ. myeloperoxidase, MPO), например, губительна для клеток меланомы. Прогрессия опухоли и частота рецидивов на фоне дефицита MPO растут [60]. Гистоны NETs обладают антиангиогенными свойствами, привлекают дендритные клетки в опухоль, разрушают опухолевые и эпителиальные клетки, а также разрушают сосудистую сеть опухоли. Протеазы NETs благоприятствуют метастазированию, разрушая ВКМ. Выделяемая NETs MMP-9 обеспечивает миграцию, инвазию и метастазирование и блокирует апоптоз опухолевых клеток [61, 62]. Фиксируясь к эндотелию сосудов, NETs нитями ДНК захватывают из кровотока опухолевые клетки, а через 48 ч начинают определяться микрометастазы в печени [63].

Еще до появления термина «тромбовоспаление» предполагалось, что взаимодействие между нейтрофилами и тромбоцитами играет патофизиологиче-

скую роль в ишемически-реперфузионном повреждении [64]. Особое внимание уделялось роли фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) в тромбовоспалительной реакции. Было показано, что на фоне злокачественного роста происходит повышение концентрации vWF в плазме крови пропорционально стадии заболевания. Взаимодействие между vWF, опухолевыми клетками, тромбоцитами и эндотелиальными клетками способствует гематогенной диссеминации, образованию метастатических очагов. Предполагается, что данный процесс является следствием дисфункции или дефицита активности расщепляющей vWF металлопротеазы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13), которая затем может регулировать адгезивные взаимодействия тромбоцитов и опухоли в метастатическом процессе [65]. Продолжаются дебаты по поводу анти- или прометастатической роли vWF. Исследование на мышиных моделях с дефицитом vWF выявило рост количества метастазов в легких, а следовательно, защитную роль vWF от распространения опухоли. Другое исследование *in vivo* установило, что vWF способствует образованию метастазов в легких гематогенным путем на мышиных моделях. Интересно, что в этом исследовании у мышей ADAMTS-13^{-/-} и vWF^{-/-} наблюдалось больше метастазов в легких. Авторы предполагают, что у мышей с дефицитом vWF наблюдаются изменения физиологии эндотелиальных клеток, такие как отсутствие телец Вейбеля–Паладе и нарушение регуляции секреции прометастатических факторов, что и активирует прометастатический потенциал.

У онкологических пациентов концентрация vWF выше и ниже концентрация ADAMTS-13, чем в целом в популяции, при этом имеется зависимость данных изменений от стадии заболевания. Выявлена взаимосвязь между концентрацией vWF, активностью ADAMTS-13 и риском развития тромбозов у онкологических пациентов [66]. Концентрация vWF выше у тех пациентов, у которых в течение 6 мес развивался тромбоз. Показано, что у пациентов с прогрессией опухоли концентрация vWF значительно выше, а активность ADAMTS-13 ниже [67].

У 5 % пациентов с идиопатическим тромбозом в течение 1 года после эпизода тромбоза выявляется злокачественная опухоль. И наоборот, у онкологических пациентов при диагностике заболевания выявляют гиперкоагуляцию. Среди онкологических пациентов гиперкоагуляция и частота генетической тромбофилии выше по сравнению с общей популяцией [68]. В совокупности эти данные свидетельствуют о взаимосвязи между нарушением регуляции гемостаза и опухолевым ростом, что указывает на возможную роль полиморфизмов и мутаций генов гемостаза в инициации рака. В исследовании R. Pihusch с соавт. было показано, что мута-

ция протромбина является фактором риска злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [69]. Возможным механизмом является активация протромбина с последующим формированием тромбина, который, взаимодействуя с активируемым протеиназой рецептором (англ. proteinase-activated receptor 1, PAR-1), обеспечивает выживаемость, пролиферацию и адгезию опухолевыми клеткам [70]. С.У. Vossen с соавт. указывают на проканцерогенную роль мутации фактора V Лейден и мутации протромбина [71]. Е.С. de Haas с соавт. показали, что генотип ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 4G/4G сопутствует повышенному риску раннего рецидива заболевания и снижению выживаемости на фоне платиносодержащей химиотерапии при раке яичка [72]. PAI-1 усиливает неоангиогенез в опухоли и блокирует апоптоз эндотелиальных и опухолевых клеток, тем самым способствуя прогрессии опухоли [73]. При РМЖ выявили взаимосвязь между полиморфизмами ингибитора пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI) и размерами, подтипами опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах. Было показано, что TFPI регулирует активность тканевого фактора (англ. tissue factor, TF), запускающего внешний путь свертывания крови. Индуцируемая онкогенами опухолевая экспрессия TF способствует пролиферации и инвазии клеток, ангиогенезу и метастазированию. TFPI обладает антиметастатическими свойствами, а повышение его экспрессии коррелируют с лучшим прогнозом у пациенток при РМЖ. Учитывая роль системы гемостаза в канцерогенезе, генетические маркеры наследственной тромбофилии могут быть прогностическими маркерами прогрессии опухоли [74].

Взаимодействие иммунной системы, системы гемостаза и реакций воспаления не могло обойти стороной участия антифосфолипидных антител (АФА). Из-за отсутствия популяционных исследований ис-

тинная распространенность АФА в общей популяции до конца не ясна. В проспективном исследовании здоровых лиц было показано, что у 10 % циркулировали АФА, а у 1 % определялся волчаночный антикоагулянт (ВА) [75]. Циркуляция АФА у онкологических больных варьирует от 1,4 до 74 % [76]. Предположительно роль АФА в онкологическом процессе реализуется в иммуноопосредованный тромбоз как реакция на опухолевые антигены, иммунотерапию или системный воспалительный ответ [77]. При росте опухоли повышается синтез АФА за счет чрезмерной пролиферации опухолевых клеток и их неадекватного апоптоза [77]. Экстернализация фосфатидилсерина на внешней мембране клеток при апоптозе приводит к синтезу аутоантител, которые распознают поверхностные эпитопы, в основном состоящие из фосфолипидов и β_2 -гликопротеина 1, при удалении погибающих клеток. У онкологических больных развивается и катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), который приводит к летальному исходу на фоне тромбообразования и полиорганной недостаточности. По данным исследований, 16 % пациентов с КАФС имеют онкологические заболевания, в основном лимфомы и лейкозы [78].

Закключение / Conclusion

Опухолевые клетки существуют в тесном взаимодействии со структурами микроокружения, входя в состав целого организма. МОО играет важнейшую роль в существовании и выживании опухолевой клетки. Динамические и реципрокные взаимодействия между клеткой опухоли и ее окружением играют решающую роль в онкогенезе, прогрессии опухоли и метастазировании. Уровень современной науки позволяет не только изучить состав МОО и оценить эти взаимодействия, но и в перспективе разработать новые способы диагностики и стратегии терапии онкологических заболеваний путем воздействия на микроокружение опухоли.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 30.01.2024. В доработанном виде: 22.02.2024.	Received: 30.01.2024. Revision received: 22.02.2024.
Принята к печати: 26.02.2024. Опубликовано: 28.02.2024.	Accepted: 26.02.2024. Published: 28.02.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- LeBleu V. Imaging the tumor microenvironment. *Cancer J.* 2015;21(3):174–8. <https://doi.org/10.1097/PP0.0000000000000118>.
- Del Prete A., Schioppa T., Tiberio L. et al. Leukocyte trafficking in tumor microenvironment. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;35:40–7. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.05.004>.
- Desai A., Small E.J. Treatment of advanced renal cell carcinoma patients with cabozantinib, an oral multityrosine kinase inhibitor of MET, AXL and VEGF receptors. *Future Oncol.* 2019;15(20):2337–48. <https://doi.org/10.2217/fo-2019-0021>.
- Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–44. <https://doi.org/10.1038/nature07205>.
- Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
- Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012;21(3):309–22. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022>.
- Hinshaw D.C., Shevde L.A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res.* 2019;79(18):4557–66. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3962>.
- Pottier C., Wheatherspoon A., Roncarati P. et al. The importance of the tumor microenvironment in the therapeutic management of cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(8):943–54. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1059279>.
- Angell H., Galon J. From the immune contexture to the Immunoscore: the role of prognostic and predictive immune markers in cancer. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(2):261–7. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.03.004>.
- Wang T., Niu G., Kortylewski M. et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells. *Nat Med.* 2004;10(1):48–54. <https://doi.org/10.1038/nm976>.
- Maimela N.R., Liu S., Zhang Y. Fates of CD8+ T cells in tumor microenvironment. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.11.004>.
- Lv L., Pan K., Li X.-d. et al. The accumulation and prognosis value of tumor infiltrating IL-17 producing cells in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2011;6(3):e18219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018219>.
- Plitas G., Rudensky A.Y. Regulatory T cells in cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2020;4(1):459–77. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030419-033428>.
- Curiel T.J., Coukos G., Zou L. et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.* 2004;10(9):942–9. <https://doi.org/10.1038/nm1093>.
- Fozza C., Longinotti M. T-cell traffic jam in Hodgkin's lymphoma: pathogenetic and therapeutic implications. *Adv Hematol.* 2011;2011:501659. <https://doi.org/10.1155/2011/501659>.
- Koreishi A.F., Saenz A.J., Persky D.O. et al. The role of cytotoxic and regulatory T-cells in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18(3):206–11. <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e3181c7138b>.
- Gomes A.Q., Martins D.S., Silva-Santos B. Targeting $\gamma\delta$ T lymphocytes for cancer immunotherapy: from novel mechanistic insight to clinical application. *Cancer Res.* 2010;70(24):10024–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3236>.
- Tanaka M., Iwakiri Y. The hepatic lymphatic vascular system: structure, function, markers, and lymphangiogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016;2(6):733–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.09.002>.
- Milne K., Köbel M., Kallinger S.E. et al. Systematic analysis of immune infiltrates in high-grade serous ovarian cancer reveals CD20, FoxP3 and TIA-1 as positive prognostic factors. *PLoS One.* 2009;4(7):e6412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006412>.
- Andreu P., Johansson M., Affara N.I. et al. FcR γ activation regulates inflammation-associated squamous carcinogenesis. *Cancer Cell.* 2010;17(2):121–34. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.019>.
- Mauri C., Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:221–41. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074934>.
- Horikawa M., Minard-Colin V., Matsushita T., Tedder T. F. Regulatory B cell production of IL-10 inhibits lymphoma depletion during CD20 immunotherapy in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4268–80. <https://doi.org/10.1172/JCI59266>.
- Sharonov G.V., Serebrovskaya E.O., Yuzhakova D.V. et al. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):294–307. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0257-x>.
- Marcus A., Gowen B. G., Thompson T.W. et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells. *Adv Immunol.* 2014;122:91–128. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800267-4.00003-1>.
- Qian B.-Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010;141(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014>.
- Condeelis J., Pollard J.W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell.* 2006;124(2):263–6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.007>.
- Wang S.-C., Hong J.-H., Hsueh C., Chiang C.-S. Tumor-secreted SDF-1 promotes glioma invasiveness and TAM tropism toward hypoxia in a murine astrocytoma model. *Lab Invest.* 2012;92(1):151–62. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.128>.
- Franklin R.A., Liao W., Sarkar A. et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science.* 2014;344(6186):921–5. <https://doi.org/10.1126/science.1252510>.
- Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(4):253–68. <https://doi.org/10.1038/nri3175>.
- Meredith M.M., Liu K., Darrasse-Jeze G. et al. Expression of the zinc finger transcription factor zDC (Zbtb46, Btbd4) defines the classical dendritic cell lineage. *J Exp Med.* 2012;209(6):1153–65. <https://doi.org/10.1084/jem.20112675>.
- Nozawa H., Chiu C., Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(33):12493–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601807103>.
- Youn J.-I., Gabrilovich D.I. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. *Eur J Immunol.* 2010;40(11):2969–75. <https://doi.org/10.1002/eji.201040895>.
- Erler J.T., Bennewith K.L., Cox T.R. et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell.* 2009;15(1):35–44. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.11.012>.
- Granot Z., Henke E., Comen E.A. et al. Tumor entrained neutrophils inhibit seeding in the premetastatic lung. *Cancer Cell.* 2011;20(3):300–14. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.08.012>.
- Walker C., Mojares E., del Río Hernández A. Role of extracellular matrix in development and cancer progression. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3028. <https://doi.org/10.3390/ijms19103028>.
- Nieman K.M., Kenny H.A., Penicka C.V. et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011;17(11):1498–503. <https://doi.org/10.1038/nm.2492>.
- Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med.* 2011;17(11):1371–80. <https://doi.org/10.1038/nm.2545>.
- Swartz M.A., Lund A.W. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: linking mechanobiology with immunity. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(3):210–9. <https://doi.org/10.1038/nrc3186>.
- Erez N., Truitt M., Olson P. et al. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF- κ B-dependent manner. *Cancer Cell.* 2010;17(2):135–47. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.041>.
- Xing F., Saidou J., Watabe K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment. *Front Biosci.* 2010;15(1):166–79. <https://doi.org/10.2741/3613>.
- Korneev K.V., Atretkhany K.-S. N., Drutskaya M. S. et al. TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis. *Cytokine.* 2017;89:127–35. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2016.01.021>.

42. Shiga K., Hara M., Nagasaki T. et al. Cancer-associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth. *Cancers*. 2015;7(4):2443–58. <https://doi.org/10.3390/cancers7040902>.
43. Li B., Wang J. H.-C. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement. *J Tissue Viability*. 2011;20(4):108–20. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2009.11.004>.
44. Kraman M., Bambrough P.J., Arnold J.N. et al. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α . *Science*. 2010;330(6005):827–30. <https://doi.org/10.1126/science.1195300>.
45. Armulik A., Genov $\acute{e}$ G., Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell*. 2011;21(2):193–215. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.07.001>.
46. Cooke V.G., LeBleu V.S., Keskin D.N. et al. Pericyte depletion results in hypoxia-associated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis mediated by met signaling pathway. *Cancer Cell*. 2012;21(1):66–81. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.11.024>.
47. Turley S.J., Cremasco V., Astarita J.L. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(11):669–82. <https://doi.org/10.1038/nri3902>.
48. McAndrews K.M., McGrail D.J., Ravikumar N., Dawson M.R. Mesenchymal stem cells induce directional migration of invasive breast cancer cells through TGF- β . *Sci Rep*. 2015;5(1):16941. <https://doi.org/10.1038/srep16941>.
49. Lam P.Y. Biological effects of cancer-secreted factors on human mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(6):138. <https://doi.org/10.1186/scrt349>.
50. Hu Y., Li D., Wu A. et al. TWEAK-stimulated macrophages inhibit metastasis of epithelial ovarian cancer via exosomal shuttling of microRNA. *Cancer Lett*. 2017;393:60–7. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.02.009>.
51. Farnie G., Sotgia F., Lisanti M.P. High mitochondrial mass identifies a sub-population of stem-like cancer cells that are chemo-resistant. *Oncotarget*. 2015;6(31):30472–86. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5401>.
52. Feig C., Jones J.O., Kraman M. et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(50):20212–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320318110>.
53. Henke E., Nandigama R., Ergün S. Extracellular matrix in the tumor microenvironment and its impact on cancer therapy. *Front Mol Biosci*. 2020;6:160. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00160>.
54. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in tumors: pathogenesis-related classification, characterization of hypoxia subtypes, and associated biological and clinical implications. *Adv Exp Med Biol*. 2014;812:19–24. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0620-8_3.
55. Elinav E., Garrett W.S., Trinchieri G., Wargo J. The cancer microbiome. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(7):371–6. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0155-3>.
56. Hofer H.R., Tuan R.S. Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):131. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0394-0>.
57. Altman J.B., Benavides A.D., Das R., Bassiri H. Antitumor responses of invariant natural killer T cells. *J Immunol Res*. 2015;2015:652875. <https://doi.org/10.1155/2015/652875>.
58. Keely P.J. Mechanisms by which the extracellular matrix and integrin signaling act to regulate the switch between tumor suppression and tumor promotion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011;16(3):205–19. <https://doi.org/10.1007/s10911-011-9226-0>.
59. Guan J., Chen J. Mesenchymal stem cells in the tumor microenvironment. *Biomed Rep*. 2013;1(4):517–21. <https://doi.org/10.3892/br.2013.103>.
60. Metzler K.D., Fuchs T.A., Nauseef W.M. et al. Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity. *Blood*. 2011;117(3):953–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-290171>.
61. Acuff H.B., Carter K.J., Fingleton B. et al. Matrix metalloproteinase-9 from bone marrow-derived cells contributes to survival but not growth of tumor cells in the lung microenvironment. *Cancer Res*. 2006;66(1):259–66. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2502>.
62. Pahler J.C., Tazzyman S., Erez N. et al. Plasticity in tumor-promoting inflammation: impairment of macrophage recruitment evokes a compensatory neutrophil response. *Neoplasia*. 2008;10(4):329–40. <https://doi.org/10.1593/neo.07871>.
63. Cools-Lartigue J., Spicer J., McDonald B. et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3446–58. <https://doi.org/10.1172/JCI67484>.
64. Romson J.L., Hook B., Rigot V. et al. The effect of ibuprofen on accumulation of indium-111-labeled platelets and leukocytes in experimental myocardial infarction. *Circulation*. 1982;66(5):1002–11. <https://doi.org/10.1161/01.cir.66.5.1002>.
65. Goh C.Y., Patmore S., Smolenski A. et al. The role of von Willebrand factor in breast cancer metastasis. *Transl Oncol*. 2021;14(4):101033. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101033>.
66. Price L.C., Wort S.J. Earlier diagnosis and international registries may improve outcomes in pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Eur Respir J*. 2016;47(2):690–1. <https://doi.org/10.1183/13993003.01736-2015>.
67. Farge D., Bounameaux H., Brenner B. et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):e452–e466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30369-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30369-2).
68. Tinholt M., Viken M.K., Dahm A.E. et al. Increased coagulation activity and genetic polymorphisms in the F5, F10 and EPCR genes are associated with breast cancer: a case-control study. *BMC Cancer*. 2014;14:845. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-845>.
69. Pihusch R., Danzl G., Scholz M. et al. Impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer*. 2002;94(12):3120–6. <https://doi.org/10.1002/cncr.10590>.
70. Tavares V., Pinto R., Assis J. et al. Dataset of GWAS-identified variants underlying venous thromboembolism susceptibility and linkage to cancer aggressiveness. *Data Brief*. 2020;30:105399. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105399>.
71. Vossen C.Y., Hoffmeister M., Chang-Claude J.C. et al. Clotting factor gene polymorphisms and colorectal cancer risk. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1722–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.8873>.
72. de Haas E.C., Zwart N., Meijer C. et al. Association of PAI-1 gene polymorphism with survival and chemotherapy-related vascular toxicity in testicular cancer. *Cancer*. 2010;116(24):5628–36. <https://doi.org/10.1002/cncr.25300>.
73. Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N. et al. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):428. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0428-4>.
74. Tavares V., Pinto R., Assis J. et al. Venous thromboembolism GWAS reported genetic makeup and the hallmarks of cancer: Linkage to ovarian tumour behaviour. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1873(1):188331. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188331>.
75. Vila P., Hernandez M., Lopez-Fernandez M., Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*. 1994;72(8):209–13.
76. Vassallo J., Spector N., de Meis E. et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2014;29(4):533–8. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2014.02.005>.
77. Abdel-Wahab N., Tayar J.H., Fa'ak F. et al. Systematic review of observational studies reporting antiphospholipid antibodies in patients with solid tumors. *Blood Adv*. 2020;4(8):1746–55. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001557>.
78. Cervera R., Rodríguez-Pintó I., Colafrancesco S. et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):699–707. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.002>.

Сведения об авторах:

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>. Scopus Author ID: 57217824907. WOS Researcher ID: AAW-3812-2021.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Якубова Фидан Эльчин кызы – клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Оруджова Эсмира Афлатуновна – зав. центром амбулаторной медицинской помощи женской консультации, Родильный дом № 1 – филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

Дегтярева Наталья Дмитриевна – студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>.

Егорова Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-5449>. Scopus Author ID: 5720982859.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Самбурова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-4564-8439>. Scopus Author ID: 57208129705.

Владимир Николаевич Серов – д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; президент Российского общества акушеров-гинекологов, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>.

Ашрафян Лев Андреевич – д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, директор Института онкогинекологии и маммологии, зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>. Scopus Author ID: 57194173388.

Асланова Замиля Джамалидиновна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-7336>.

Лазарчук Арина Владимировна – студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-1641>.

Кудрявцева Екатерина Сергеевна – студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6250-325X>.

Солопова Алина Евгеньевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>. Scopus Author ID: 24460923200. Researcher ID: P-8659-2015.

Капанадзе Дареджан Левановна – к.м.н., директор Центра патологии беременности и гемостаза, Тбилиси, Грузия.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор гематологии, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Злалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Ай Джихан – д.м.н., профессор, клиническое подразделение гематологии и гемостазиологии, медицинское отделение I, Венский университет, Вена, Австрия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-971>. Scopus Author ID: 55356863800.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ); Заслуженный врач Российской Федерации; Почетный профессор Венского Университета. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>. Scopus Author ID: 57217824907. WOS Researcher ID: AAW-3812-2021.

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Fidan E. Yakubova – MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Esmira A. Orudzhova – MD, Head of Antenatal Outpatient Care Center, Maternity Hospital No. 1 – Branch of Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia.

Natalia D. Degtyareva – Student, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>.

Elena S. Egorova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-5449>. Scopus Author ID: 5720982859.

Nataliya A. Makatsariya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Natalia V. Samburova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-4564-8439>. Scopus Author ID: 57208129705.

Vladimir N. Serov – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Chief Researcher, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia; President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>.

Lev A. Ashrafyan – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Deputy Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>. Scopus Author ID: 57194173388.

Zamilya D. Aslanova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-7336>.

Arina V. Lazarchuk – Student, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-1641>.

Ekaterina S. Kudryavtseva – Student, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6250-325X>.

Alina E. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Leading Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>. Scopus Author ID: 24460923200. Researcher ID: P-8659-2015.

Daredzhan L. Kapanadze – MD, PhD, Director, Center of Pathology of Pregnancy and Hemostasis, Tbilisi, Georgia.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Cihan Ay – MD, PhD, Professor, Clinical Unit of Hematology and Hemostasiology, Department of Medicine I, University of Vienna, Vienna, Austria. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-971>. Scopus Author ID: 55356863800.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Vice-President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (RSOG); Honorary Doctor of the Russian Federation; Emeritus Professor of the University of Vienna. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>.