

*Баньковский А.А., Печилин Е.Д.*

## **КАРЦИНОМА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ФИБРОБЛАСТЫ КАК ОДИН ИЗ ЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ СОЛИДНОГО СТРЕССА И НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Летковская Т.А.*

*Кафедра патологической анатомии и судебной медицины*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Солидный стресс (далее – СС) – это явление, которое заключается в повышении интерстициального давления внутри массы солидных опухолей вследствие увеличения стромального неопластического компонента. Обычно, степень солидного стресса ассоциируется со степенью злокачественности и агрессивностью солидной неоплазмы. На уровне неопластической популяции, СС оказывает выраженное эволюционное давление через целый ряд молекулярных и, соответственно, морфологических механизмов. Карцинома-ассоциированные фибробласты (далее – CAFs) являются обязательными и одними из главных компонентов стромы солидного новообразования. В контексте опухолевой прогрессии их функции можно свести к следующим пунктам:

1) Ремоделирование внеклеточного матрикса путем более активного синтеза коллагена (преимущественно типа I), гликозаминогликанов, фибронектинов и ламининов. Морфологически активация фибробластов проявляется десмоплазией. Вследствие значительного повышения общего модуля жесткости внутри массы солидной неоплазмы, интерстициальный диффузионный коэффициент ткани снижается на порядки, что негативно влияет на процесс доставки препаратов (в т.ч. иммунологических) в неопластический очаг. Также локальный коллапс опухолевых сосудов не только затрудняет процесс доставки лекарственных средств, но и создает очаговую гипоксию, что приводит к формированию более пластичной, агрессивной субпопуляции злокачественных клеток, потенциально обладающих повышенной способностью к метастазированию. С учетом этих данных, разработка препаратов, способных разрезать строму опухоли, может оказаться необходимой, а применение – эффективным.

2) Индукция неоангиогенеза происходит как через непосредственный синтез VEGF и других проангиогенных факторов, так и через рекрутирование прекурсоров эндотелиальных клеток (ПЭК) из красного костного мозга с помощью SDF-1, CXCL12, TGF- $\beta$ 1. Благодаря матричным металлопротеиназам (MMPs), CAFs ремоделируют строму и способствуют высвобождению замурованных в матриксе дополнительных проангиогенных факторов и хемоаттрактантов ПЭК. Гипоксия, вызываемая в том числе солидным стрессом, активирует фактор HIF-1 $\alpha$ , который также известен своими опосредованными ангиогенным действием.

3) Явление «обратного» эффекта Варбурга заключается в формировании CAFs благоприятного биохимического окружения неопластических клеток. Для CAFs, как и для злокачественных клеток свойственен феномен аэробного гликолиза. Но, кроме этого, фибробласты, продуцируя во внеклеточный матрикс лактат и пируват, поставляют злокачественным клеткам дополнительные энергетические субстраты, которые они способны усвоить благодаря наличию специальных транспортеров на мембране.

4) Ремоделирование иммунного микроокружения опосредуется фибробластической гиперпродукцией целого ряда цитокинов и хемоаттрактантов. Примером последствий может служить рекрутирование в неопластический очаг опухоль-ассоциированных макрофагов и тучных клеток, которые в свою очередь существенно могут изменить стромальный ландшафт опухоли в негативную для пациента сторону.

В соответствии с этим, изучение роли CAFs в процессе канцерогенеза представляет собой сложную и важную задачу. При этом наблюдается неразрывная связь и взаимостимуляция между собственно опухолевыми клетками и компонентами ее микроокружения, в том числе CAFs. Внимание к обсуждаемой проблеме может привести к значительному прогрессу в разработке новых подходов к лечению солидных неоплазм.