

УДК 616-091

Роль паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при канцерогенезе в предстательной железе (обзор литературы)

Сутормин Я.А.¹, Калинина Е.Ю.¹, Попов С.В.², Аничков Н.М.¹, Черкасова Ю.Б.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница Святителя Луки». 194044, Санкт-Петербург, Чугунная улица, д. 46 литер А

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина» Министерства образования и науки Российской Федерации. 392000, Тамбов, ул. Интернациональная, д. 33

Обзор представляет современные взгляды на роль системы соединительной ткани в патогенезе злокачественного роста. С этих позиций обсуждается значение различных клеточных компонентов соединительной ткани, в частности фибробластов и миофибробластов, способных преобразовываться в миофибриллоподобные клетки. Рассматривается участие клеток в процессе опухолевого роста, возможность изменения при этом их фенотипических свойств и функциональной активности. Отмечена роль фактора NF-κB (ядерный фактор κB), и других молекул межклеточного взаимодействия. Указывается, что каждый из клеточных компонентов в последующем может быть мишенью для терапии.

Ключевые слова: фиброз; простатит; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; простатическая интраэпителиальная неоплазия; рак предстательной железы

Для цитирования: Сутормин Я.А., Калинина Е.Ю., Попов С.В., Аничков Н.М., Черкасова Ю.Б. Роль паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при канцерогенезе в предстательной железе (обзор литературы). *Патогенез*. 2019; 17(2): 30-37

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.30-37

Для корреспонденции: Сутормин Ярослав Александрович, e-mail: charn-dum@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 25.12.2018

The role of parenchyma-stroma relationships in carcinogenesis of the prostate gland (review)

Sutormin Y.A.¹, Kalinina E.Y.¹, Popov S.V.², Anichkov N.M.¹, Cherkasova Y.B.³

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Kirochnaya Str. 41, St. Petersburg 191015, Russian Federation

² St. Luka Clinical Hospital, Chugunnaya Str. 46, Liter A, St. Petersburg 194044, Russian Federation

³ G.R. Derzhavin Tambov State University, Internatsional'naya Str. 33, Tambov 392000, Russian Federation

The review presents current views on the role of connective tissue system in the pathogenesis of malignant growth. Based on these ideas, importance of different connective tissue cell components is discussed, specifically significance of fibroblasts and myofibroblasts, which can transform into myofibril-like cells. Participation of the cells in tumor growth, a possibility of changing their phenotypic properties and functional activity are under discussion. The role of NF-κB (nuclear factor-κB) and other molecules of intercellular communication was underlined. The authors indicated that each of the cellular components may become a target for therapy in future.

Keywords: fibrosis; prostatitis; benign prostatic hyperplasia; prostatic intraepithelial neoplasia; prostate cancer.

For citation: Sutormin Y.A., Kalinin E.Y., Popov S.V., Anichkov N.M., Cherkasova Y. B. [The role of parenchyma-stroma relationships in carcinogenesis of the prostate gland (review)]. *Pathogenesis [Pathogenesis]*. 2019; 17(2): 30-37 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.30-37

For correspondence: Sutormin Yaroslav Alexandrovich, e-mail: charn-dum@yandex.ru

Funding: The study has no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Received: 25.12.2018

Основные принятые сокращения

БЭ – базальный эпителий; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ИЛ – интерлейкин; МСК – мезенхимальные (стволовые) клетки; МФБ – миофибробласты; ПЖ – предстательная железа; ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия; ПМ – прогностический маркер; РПЖ – рак предстательной железы; РНК – рибонуклеиновая кислота; ОК – опухолевые клетки; ОР – опухолевый рост; СТ – соединительная ткань; ФБ – фибробласты; ФР – фактор роста; ЭК – эндотелиальные клетки; ЭЦМ – экстрацеллюлярного матрикса; α SMA – α Smooth Muscle Actin (гладкомышечный актин α); AR – Androgen Receptor (андрогеновый рецептор); Bcl-2 – Apoptosis Regulator (регулятор апоптоза); bFGF – Basic Fibroblast Growth Factor (основной фактор роста фибробластов); CAF – Cancer Associated Fibroblasts (связанные с раком фибробласты); Col 3 – Collagen Type 3 (коллаген типа 3); Cox-2 – Cyclooxygenase 2 (циклооксигеназа 2); CSF-2 – Colony-Stimulating Factor 2 (колониестимулирующий фактор 2); CXCL1,6 – Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1,6 (хемокин (C-X-C) лиганд 1,6); CXCR1,2 – Chemokine Receptor Type 1,2 (хемокиновые рецепторы типа 1,2); ED-A, ED-B – Fibronectin ED-A, ED-B domain (фибронектин доменов ED-A, ED-B); EGF – Epidermal Growth Factor (эпидермальный фактор роста); FAP – Fibroblast Activation Protein (белок активации фибробластов); FSP-1 – Fibroblast Secreted Protein 1 (секретируемый белок фибробластов 1); GM-CSF – Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор); HGPIIN – High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (интраэпителиальная неоплазия предстательной железы высокой степени); IGFBP-2,3 – Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 2,3 (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 2,3); IL-6, -8, -1 β , -2, -10, -11, -13, -16, -17 – интерлейкины -6, -8, -1 β , -2, -10, -11, -13, -16, -17; KGF – Keratinocyte Growth Factor (фактор роста кератиноцитов); Ki-67 – Marker of Proliferation Ki-67 (маркер пролиферации Ki-67); LGPIIN – Low Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (интраэпителиальная неоплазия предстательной железы низкой степени); MIP1 α – Macrophage Inflammatory Protein α (воспалительный белок макрофагов α); MMPs – Matrix Metalloproteinases (матричные металлопротеиназы); NF-kB – Nuclear Factor-kB (ядерный фактор kB); p53 – Protein 53 (белок 53); PSA – Prostatic Specific Antigen (простат-специфический антиген); PSAP – Prostatic Specific Acid Phosphatase (специфическая кислая фосфатаза простаты); SDF- α – Stromalcell-Derived Factor α (фактор стромальных клеток α); TGF- β – Transforming Growth Factor β (трансформирующий фактор роста β); TNF- α – Tumor Necrosis Factor α (фактор некроза опухоли α); TSLP – Thymic Stromal Lymphopoietin (тимусный стромальный лимфопоэтин); VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (фактор роста эндотелия сосудов).

Введение

Широкая распространенность гиперплазии и рака предстательной железы у мужчин старшей возрастной категории вызывает большой научно-практический интерес и побуждает к новым исследованиям [1]. Согласно цифрам статистики, на территории России процент случаев рака простаты несколько ниже европейских показателей, но выше стран Восточной Азии [2]. Анализ заболеваемости в Российской Федерации в период с 2002 по 2012 года выявил рост рака предстательной железы. Распространённость данного вида рака составила 8 на 100 000 населения в год. При этом показатели смертности по данному заболеванию также возросли на 35%, на фоне противоположной тенденции снижения на 10% общей смертности от новообразований других органов [3].

В клинической урологии доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) продолжает быть актуальной проблемой. В научных исследованиях предлагаются различные модели вероятностного развития данной патологии среди мужского населения старше 40 лет, но достоверным принимается только факт увеличения риска ДГПЖ в возрастной динамике [4-7].

Актуальный взгляд на морфофункциональные особенности доброкачественной гиперплазии предстательной железы

С морфологических позиций ДГПЖ представляет собой инкапсулированный узел, образованный эпителием паренхимы простаты и стромальным компонентом из фибриллярных и гладкомышечных элементов. Клетки стромы сочетают в себе характерные черты фибробласта и гладкого миоцита [8]. Формирование узловых архитектурных, имеющей железистую природу, начинается с образования пролиферативного центра первой стадии, путём объединения 2-3 тесно расположенных желез. В результате плотного размещения элементов происходит формирование грубоволокнистой стромы взамен мышечно-волоконистой, с потерей мускульных свойств. Существенное количественное увеличение ацинарных структур, приводящее к гиперплазии, определяет усиление процесса и формирование пролиферативных центров второй стадии, с образованием узлов высокой пролиферативной активности железистой ткани, окружённых ложной капсулой из уплотненной стромы. Проллиферативный центр имеет радиальное строение, а его волоконистый каркас связан с соединительнотканями волоконками стромы простаты. Возникновение внутренних фокусов пролиферации – дочерних центров – является отличительной чертой третьей стадии патогенеза. Разрастающиеся узлы нарушают отток секрета ацинусов простаты, в результате чего формируются кистозные полости, характеризующие наступление четвёртой стадии развития патологии. Клетки кистозных ацинусов в результате атрофии резко уплощаются, что является характерным признаком терминальной пятой стадий аденомогенеза [6, 9].

В биопсийных исследованиях предстательной железы с ДГПЖ, параллельно с железистой гиперплазией, выявляется разрастание соединительнотканых (фиброаденома) и мышечных волокон (адемиома), что существенно увеличивает массу железы от 30 до 200 г [10].

Направление роста узлов определяет три варианта ДГПЖ: внутривезикулярный тип с ростом в просвет мочевого пузыря; подвезикулярная форма с направлением к прямой кишке (наиболее распространённая), и ретроганальная — с прорастанием под мочепузырный треугольник [5].

Существует мнение, что развитие ДГПЖ инициируется гормональным действием эстрогенов или андрогенов и начинается с верхнего полюса простаты с присоединением периуретральных желез [11]. Активно изучается роль цинка в аденомогенезе, опосредованно через регуляцию обмена тестостерона. Отмечено большое значение простатического специфического антигена, секретируемого клетками железистого эпителия, который разбавляет семенную жидкость, выделяясь в простатическую часть уретры. Установлены структурные различия РНК-транскриптов здоровых и патологически изменённых тканей простаты. Энзимная активность ее секрета обеспечивает расщепление семиногелина, белка с высокой молекулярной массой, снижая вязкость семенной жидкости и увеличивая двигательную способность сперматозоидов. Протеолиз фибронектина обеспечивает угнетение факторов роста предстательной железы. Установлено участие клеток стромы простаты в делении эпителия, под действием синтезированных ими инсулиноподобных факторов роста, к которым эпителиальные клетки имеют рецепторы. Эти факторы роста, активируясь простатическим специфическим антигеном, ускоряют пролиферацию железистых клеток. Сведения о взаимоотношениях андрогенов, пептидных факторов роста, рецепторов и простатического специфического антигена в здоровых и патологически изменённых тканях малочисленны и неточны, но актуально необходимы [5, 8].

Дигидротестостерон, образованный из тестостерона стромальными элементами простаты, усиливает транскрипцию клеток с образованием рецепторов, 5- α редуктазы и пептидных факторов роста. Эти вещества, действуя на стромальные клетки аутокринно, а на эпителий предстательной железы паракринно, усиливают образование в них РНК, белков и ускоряют пролиферацию. Таким образом, цепь процессов гиперплазии инициируется выработкой у мужчин дигидротестостерона, который увеличивается в прямой зависимости от возраста [7, 8].

В исследованиях последних лет определено влияние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы на морфофункциональное состояние предстательной железы. В теории патогенеза аденомы простаты одно из ключевых положений занимает дигидротестостерон и 5- α редуктаза, концентрация которых повышается при ДГПЖ, сопровождаясь изменением гормонального статуса. В трансформации дегидротестостерона в андростандиолы обозначена роль 17- α гидроксистероидоксидоредуктазы [12, 13].

Сбой ферментативной обеспеченности приводит к неконтрольному осуществлению внутриклеточных процессов и, как результат, формированию ДГПЖ. Это характеризуется приростом тканей, активацией 1- α аднорекцепторов железы, спазмом гладкомышечных элементов мочевого пузыря и простатического отдела уретры, расстройством кровообращения, что приводит к срыву метаболического баланса и асептическому воспалению. Только динамическое равновесие стимулирующих и ингибирующих факторов роста позволяет адекватно регулировать взаимоотношения стромы и эпителиально-стромальных элементов простаты, включая их пролиферацию, дифференцировку и жизнеспособность клеток [14].

Морфологические основы патогенетической связи простатической интраэпителиальной неоплазии и рака простаты

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) — заболевание, относящееся к группе диспластических, двух степеней выраженности: низкой (LGPIN) и высокой (HGPIN), в основе которого лежит избыточная пролиферативная активность эпителия протоков и ацинусов предстательной железы. При биопсийном исследовании материала HGPIN в 38-100% случаев обнаруживаются признаки аденокарциномы, где ПИН рассматривается как факультативный предраковый процесс, являясь прогностическим маркером (ПМ) рака предстательной железы (РПЖ). К развитию ПИН приводят перекрёстные генотипические и фенотипические искажения, занимая состояние между нормальными и раковыми клетками. Формируются характерные черты атипичии, с комбинациями специфических ПМ дифференцировки и стромальных ПМ, появлением факторов роста и их рецепции, активацией генов-супрессоров опухолевого роста (ОР), онкогенов и хромосомными трансформациями. Вероятность развития ПИН увеличивается прямо пропорционально возрасту, а ранняя диагностика и своевременные принятые меры достоверно снижают процент смертности от РПЖ [15].

Пожилой возраст мужчин сопровождается повышением уровня эстрогена, способного инициировать аномальное деление клеток ПЖ и стимулировать молекулярные единицы провоспалительных последовательностей, с образованием устойчивой связи «канцерогенез — воспаление» при участии цитокинов и фактора транскрипции ядра NF-kB [15, 16].

Для HGPIN характерна высокая ангиогенная активность с уплотнением сосудов под действием VEGF, IGFBP-2 и IGFBP-3, что не свойственно для ДГПЖ и здоровых тканей ПЖ. В ПИН и карциноме ПЖ наблюдаются высокие показатели гипоксия-индуцированного фактора 1 α и апуриновой-апиримидиновой эндонуклеазы, тогда как их уровень в ДГПЖ остается низким [17].

В большинстве случаев РПЖ гистологически представлен ацинарной аденокарциномой. Градация

рака ПЖ определяется по шкале Глисона. Осново- полагающей при этом является разница в гистоархитектонике железистых структур опухоли. Глисоном определены 5 степеней градаций в баллах. В настоящее время балл 1 не используется, ввиду морфологической схожести с HGPIN [18, 19].

Отличительной особенностью ПИН и рака ПЖ является выраженная концентрация антиапоптотических факторов Bcl-2, позволяющих функционировать измененным клетками предстательной железы, озлокачествление которых обусловлено нарушением механизма эпигенетической регуляции в виде аномального метилирования промоторных областей генов-супрессоров и модификации гистонов. Степень метилирования может быть использована как маркерный показатель агрессивности процесса новообразования [15].

Иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования экспрессии простатических маркеров РПЖ позволил распределить их в две группы. К первой группе относятся ПМ диагностики: цитокератины базального эпителия (БЭ) (общий цитокератин, СК-5/6, цитокератины с высокой молекулярной массой), ПМ рб3 [17, 20].

В диагностическом спектре, особенно в дифференцировке метастазов с неустановленным первичным очагом, значимое место занимает простатспецифический антиген (PSA), гликопротеин со свойствами протеолитического фермента из семейства калликреинов, синтезируемый железистыми клетками простаты. PSA образуется в результате протеолитического расщепления предшественника. В свою очередь предшественники согласно последним данным представлены несколькими изоформами про PSA, среди которых наиболее активной является [-2] проPSA [19]. Высокая специфичность PSA предопределяет его появление во всех аденокарциномах предстательной железы [16, 21, 22].

Наряду с PSA, для определения первоисточника метастатических очагов и дифференциальной диагностики злокачественных новообразований простаты с другими опухолями используется простатическая кислая фосфатаза (PSAP), обнаруживающаяся как в нормальном железистом эпителии, так и в опухолевом. В случае проявления при аденокарциноме ПЖ одного маркера, им с большей долей вероятности будет PSAP. А в случае отрицательных результатов исследований на оба ПМ, применяется определение простатического мембранного антигена (PSMA) [23].

Иммуногистохимический анализ в реакциях с антителами к Bcl-2 и p53 (апоптотическая активность), бета-катенину (адгезивный фактор), Ki-67 (фактор клеточного деления) позволяет определиться со степенью агрессивности опухоли [17].

Вторая группа ИГХ ПМ – это ПМ злокачественности РПЖ. К ним относят ядерный маркер p53, проявляющий в норме супрессорные свойства в отношении ОР и блокирующий поступление генетически поврежденных клеток в S-фазу клеточного цикла

за счёт запуска механизма апоптоза. Мутирование p53 является характерной чертой РПЖ, причём на ранних этапах – в 5%, а при метастазировании – в 38% случаев, а степень дефектов коррелирует с зависимостью клеток опухоли от гормонов. Манифестация белка p53 в 75-100% случаев наблюдается при андрогеннезависимости новообразований. Неблагоприятный прогноз канцерогенеза и послеоперационной выживаемости может быть определён в случае сочетания генных мутаций p53 и экспрессии белка Bcl-2 при РПЖ [24, 25].

Изучая факторы роста (ФР) эндотелия сосудов (VEGF), установлен цитокин, обладающий множественной стимуляционной активностью в отношении урокиназы и коллагеназы, которые, в свою очередь, увеличивают миграционную способность ЭК за счёт лизиса матрикса эндотелия. Названный цитокин форсирует инвазию и метастазирование опухолевых клеток (ОК). VEGF здоровых тканей образуется стромальными клетками, в частности макрофагами, кератиноцитами, тромбопластинками. Его показатели при ДГПЖ снижены, по отношению к таковым при РПЖ. Уровень VEGF крови пациентов с РПЖ образует достоверную позитивную корреляционную связь с уровнем малигнизация опухоли [26, 27].

Нейроэндокринные клетки простаты способны синтезировать интерлейкин-8 (ИЛ-8), функционирующий пара- и аутокринно. Классифицируя РПЖ, выделяют его андрогеннезависимую форму с активностью рецепторов CXCR2 к ИЛ-8 и, соответственно, реагирующих на него, и андрогензависимую форму, когда ИЛ-8 и рецепторы CXCR1 не обнаруживаются, также как в случае ДГПЖ и ПИН. Создание вакцин Т-лимфоцитарной терапии для лечения РПЖ на базе исследований апоптоза опухолевых клеток возможно при условии полной информативности механизмов противоопухолевого иммунитета [27].

В отношении андрогензависимого рака, следует обратить внимание на TNF- α – фактор некроза опухоли, ингибирующий AR [28]. К субстанциям с противоапоптотическим действием относится эндотелин-1, который обнаруживается при РПЖ низкой дифференцировки. Ингибирование апоптотической активности на фоне индукции ангиогенеза характерно также для циклооксигеназы-2 (Cox-2), энзиматические свойства которой используются в синтезе простагландинов из арахидоновой кислоты. Таким образом, повышение уровня Cox-2 является неблагоприятным прогнозом РПЖ [28]. Энзимный комплекс матриксных металлопротеиназ играет важную роль в опухолевой перестройке и метастазировании, а значит, блокировка этих ферментов может быть использована в терапии новообразований для снижения их инвазивных качеств [25, 29].

Воздействовать на митотическую активность ОК возможно через повреждение белка тубулина микротрубочек фосфорилированными таксанами, что нарушает структуру веретена деления и, соответственно, клеточную пролиферацию опухоли [30].

К настоящему времени справедливо обосновано

значение ПМ РПЖ, которыми являются структурные белки, ферменты, рецепторы. Доказана мультифакториальная природа образования злокачественных опухолей, в основе которой лежат глубокие дефекты внутриклеточных механизмов регулирования витальных процессов.

Структурные элементы соединительнотканной стромы в канцерогенезе рака простаты

Анализируя морфофункциональную связь «паренхима — строма», особое внимание необходимо обратить на значимость фиброза в развитии новообразований, в том числе злокачественных. Достоверно установлено участие стромальных структурных элементов в канцерогенезе как первичных, так и метастатических очагов, в первую очередь за счёт синтеза биологически активных веществ и участия соединительной ткани в пролиферации клеток опухоли, их дифференцировке и ангиогенезе. Отмечена определенная роль компонентов стромы: клеток в патогенезе первичных опухолей, а протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в метастазировании. Особое значение приобретают стромальные клетки (фибробласты (ФБ), миофибробласты (МФБ), стволовые мезенхимальные клетки (МСК), ЭК, ЭЦМ) в их взаимодействии с опухолевыми, о чем собрана большая экспериментальная информационная база [9, 31].

Изучение МФБ и его роли в канцерогенезе посвящены многие работы на протяжении 25 лет, в частности в исследованиях G. Gabbiani, определена способность МФБ к продукции биологически активных веществ, таких как цитокин, PDGF и фактор роста кератиноцитов (KGF), а сама клетка оценивается как ФБ с признаками гладкого миоцита [32]. Известно участие в онкогенезе МФБ с различной выразительностью сочетания белков промежуточных филаментов (виментина, десмина, α SMA), количество которых остается незначительным в условиях доброкачественности опухоли, и увеличиваются в случае её озлокачествления [33, 34]. МФБ опухолевого процесса дифференцируются из ФБ при участии коллагена 3 типа (Col 3), нормальных эпителиальных клеток, под контролем интегринов [1, 35].

ФБ, в условиях контакта с ОК, дифференцируются в МФБ, и экспрессируют α SMA. Между ОК и МФБ существует двусторонний регуляторный механизм через TGF- β , когда МФБ стимулирует его выделение из ОК, одновременно с секрецией опухолевой клеткой фактора дифференцировки миофибробласта - HGF [7, 36, 37].

Пристальное внимание обращено к ФБ, ассоциированным с опухолью (CAF), являющимися, как стромальный элемент опухолей, главными производителями большинства цитокинов [38]. Увеличение секреции CSF-2 (GM-CSF), IL-6, -8, -1 β , -2, -10, -11, -13, -15, -16, -17, -12p40, -12p70, TNF α , EGF (эпидермальный фактор роста), TSLP (стромальный липопротеин тимуса); MIP-1 α (белок, ингибирующий миграцию макрофагов), хемокинов CXCL1, CXCL6; матричных металлопротеиназ (MMPs), а также раз-

личных изоформ фибронектина (ED-A, ED-B) происходит при усилении действия транскрипционного фактора NF- κ B, в условиях тесного контакта CAF с ОК [39, 40]. Установлены принципиально важные маркеры CAF: SDF α (stromal cell-derived factor), FSP-1 (fibroblast secreted protein 1 (FSP1/S100A4)), bFGF (основной фактор роста ФБ) [41]. Активатором ФБ также является сериновая протеаза — FAP (fibroblast activation protein), содействуя перестройке ЭЦМ [42].

В последние годы отдельное внимание уделяется комплексу ДНК-связывающих протеинов и факторов транскрипции, в частности белку NF- κ B, функционирующих в едином сопряженном механизме регуляции. Цепочка взаимоотношений «NF — κ B фактор — клеточная малигнизация — апоптоз» достоверно установлена в научных работах и подтверждает индуцирующее влияние на развитие и прогрессию злокачественных опухолей, как результат мощной активации транскрипции антиапоптотических генов, клеточной пролиферации и ангиогенеза [6].

Как уже отмечалось, ранняя диагностика РПЖ является актуальной проблемой современной урологии. Своевременное применение лабораторных и инструментальных методов невозможно осуществить, не опираясь на персонализированный подход в каждом клиническом случае. С этой точки зрения изучение патогенетических процессов является наиболее перспективным направлением. В данном обзоре, были рассмотрены сложные взаимоотношения между опухолевыми клетками и элементами соединительной ткани. Определена особая роль ФБ, МФБ, CAF как связывающего звена между хроническим воспалением, фиброзом и раком предстательной железы. Показаны реперные точки в виде молекул межклеточного взаимодействия, ДНК-связывающих протеинов и факторов транскрипции, дальнейшее изучение которых, поможет наиболее полному пониманию патогенетических механизмов канцерогенеза. Это в свою очередь послужит толчком к совершенствованию методов ранней диагностики, а также разработке таргетной терапии при раке простаты.

Список литературы

1. Brisson B.K., Mauldin E.A., Lei W., Vogel L.K., Power A.M., Lo A., Dopkin D., Khanna C., Wells R.G., Puré E., Volk S.W. Type III collagen directs stromal organization and limits metastasis in a murine model of breast cancer. *Am. J. Pathol.* 2015; 185 (5): 1471-1486. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.01.029
2. Заридзе Д.Г. Профилактика рака М.: ИМА ПРЕСС. 2009. 222 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинскова, Г.В. Петровой. М: ФГБУ МНИИОИ им. П.А. Герцена. 2014. 250 с.
4. Абдурахманов А.К., Кувакин В.И. Клинико-эпидемиологические особенности доброкачественной гиперплазии предстательной железы в Набережных Челнах. *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2007; 1: 30-34.
5. Локшин К.Л. Обзор новых клинических рекомендаций Европейской Ассоциации урологов по лечению и ведению больных с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и с доброкачественной простатической обструкцией). *Вестник урологии.* 2014; 3: 52-60.
6. Долиная Н.Г., Кубарева Е.А., Казанова Е.В., Зигангирова

- Н.А., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л., Орецкая Т.С. Низкомолекулярные ингибиторы различных компонентов сигнального каскада фактора транскрипции NF- κ B. Успехи химии. 2008; 77(11): 1036-1052.
7. Luksic I., Suton P., Manojlovic S., Virag M., Petrovecki M., Macan D. Significance of myofibroblast appearance in squamous cell carcinoma of the oral cavity on the occurrence of occult regional metastases, distant metastases, and survival. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 44 (9): 1075-1080. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.05.009
 8. Филиппович В.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: современный подход к медикаментозной терапии. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2008; 1 (21): 93-101.
 9. Almeida J., Conley A.J., Mathewson L., Ball B.A. Expression of steroidogenic enzymes during equine testicular development. *Reproduction.* 2011; 141 (6): 841-848. DOI: 10.1530/REP-10-0499
 10. Lepor H., Williford W.O., Barry M.J., Haakenson C., Jones K. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J. Urol.* 1998; 160(4): 1358-1367.
 11. Лопаткин Н.А. Ройланс П.Дж., Стонер Э. Длительное лечение больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы простатом. Урология и нефрология. 1996; 1: 2-4.
 12. Cai C., Balk S. Intratumoral Androgen Biosynthesis in Prostate Cancer Pathogenesis and Response to Therapy. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011; 18 (5): 175-182. DOI: 10.1530/ERC-10-0339
 13. Li J., Ding Z., Wang Z., Lu J.F., Maity S.N., Navone N.M., Logothetis C.J., Mills G.B., Kim J. Androgen regulation of 5 α -reductase isoenzymes in prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. *PLoS One.* 2011; 6(12): e28840. DOI: 10.1371/journal.pone.0028840
 14. Отпущенников А.А., Хвостова Е.П., Красильников С.Э., Гуляева Л.Ф. Исследование экспрессии генов ферментов метаболизма андрогенов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 10: 16-18.
 15. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л., Андрианова Е.А., Андреева Ю.Ю., Аллина Д.О., Лоран О.Б., Франк Г.А. Морфологические изменения в ткани предстательной железы у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией в процессе химиопрофилактики с помощью новой фармацевтической композиции дииндоллилметана. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 4: 54-58.
 16. Ellem S.J., Wang H., Poutanen M., Risbridger G.P. Increased endogenous estrogen synthesis leads to the sequential induction of prostatic inflammation (prostatitis) and prostatic premalignancy. *Am. J. Pathol.* 2009; 175(3): 1187-1199. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081107
 17. Kurita T., Medina R.T., Mills A.A., Cunha G.R. Role of p63 and basal cells in the prostate. *Development.* 2004; 131(20): 4955-4964. DOI: 10.1242/dev.01384
 18. Васильев А.О., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Говоров А.В., Садченко А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. Урология. 2016; 6: 164-166.
 19. Gordetsky J., Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn. Pathol.* 2016; 11: 25 / DOI 10.1186/s13000-016-0478-2
 20. Nameed O., Sublett J., Humphrey P.A. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29(5): 579-587.
 21. Васильев А.О., Ширяев А.А., Говоров А.В., Демин А.А., Окишев А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Биомаркеры в ранней диагностике рака предстательной железы. Патогенез. 2018; 16(1): 4-10. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.4-10
 22. Ефремов Г.Д. Роль иммуногистохимии в диагностике рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2011; 1: 50-55.
 23. Gordon IO., Tretiakova M.S., Noffsinger A.E., Hart J., Reuter V.E., Al-Ahmadie H.A. Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair. *Mod. Pathol.* 2008; 21(12): 1421-1427. DOI: 10.1038/modpathol.2008.143
 24. Jiang T., Jiang H., Song X.S., Li X.C., Li Q.L. [P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005; 11(6): 448-451. (Article in Chinese)
 25. Schlomm T., Iwers L., Kirstein P., Jessen B., Kollermann J., Minner S., Passow-Drolet A., Mirlacher M., Milde-Langosch K., Graefen M., Haese A., Steuber T., Simon R., Huland H., Sauter G., Erbersdobler A. Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers. *Mod. Pathol.* 2008; 21(11): 1371-1378. DOI: 10.1038/modpathol.2008.104
 26. Young R.H., Srigley J.R., Amin M.B., Ulbright T.M., Cubilla A.L. *Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28).* AFIP: Washington, DC. 2000, 3rd Edition.
 27. de Muga S., Hernandez S., Agell L., Salido M., Juanpere N., Lorenzo M., Lorente J.A., Serrano S., Lloreta J. Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. *Mod. Pathol.* 2010; 23(5): 703-712. DOI: 10.1038/modpathol.2010.45
 28. Wang X., Jones T.D., Zhang S., Eble J.N., Bostwick D.G., Qian J., Lopez-Beltran A., Montironi R., Harris J.J., Cheng L. Amplifications of EGFR gene and protein expression of EGFR, Her-2/neu, c-kit, and androgen receptor in phyllodes tumor of the prostate. *Mod. Pathol.* 2007; 20(2): 175-182. DOI: 10.1038/modpathol.3800724
 29. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.A., Iborra I., Collado A., Solsona E., Almenar S., Llombart-Bosch A. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol.* 2005; 48(5): 745-751. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.06.014
 30. Morgia G., Falsaperla M., Malaponte G., Madonia M., Indelicato M., Travali S., Mazzarino M.C. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer. *Urol. Res.* 2005; 33(1): 44-50. DOI: 10.1007/s00240-004-0440-8
 31. Witz I.P. The tumor microenvironment: the making of a paradigm. *Cancer Microenviron.* 2009; 2(Suppl 1): 9-17. DOI: 10.1007/s12307-009-0025-8
 32. Van Bockstal M., Lambein K., Van Gele M., De Vlieghere E., Limame R., Braems G., Van den Broecke R., Cocquyt V., Denys H., Bracke M., Libbrecht L., De Wever O. Differential regulation of extracellular matrix protein expression in carcinoma-associated fibroblasts by TGF- β 1 regulates cancer cell spreading but not adhesion. *Oncoscience.* 2014; 1(10): 634-648. DOI: 10.18632/oncoscience.87
 33. Skalli O., Schürch W., Seemayer T., Lagacé R., Montandon D., Pittet B., Gabbiani G. Myofibroblasts from diverse pathologic settings are heterogeneous in their content of actin isoforms and intermediate filament proteins. *Lab. Invest.* 1989; 60(2): 275-285.
 34. Khamis Z.I., Iczkowski K.A., Sahab Z.J., Sang Q.X. Protein profiling of isolated leukocytes, myofibroblasts, epithelial, basal, and endothelial cells from normal, hyperplastic, cancerous, and inflammatory human prostate tissues. *J. Cancer.* 2010; 1: 70-79.
 35. Epa A.P., Thatcher T.H., Pollock S.J., Wahl L.A., Lyda E., Kottmann R.M., Phipps R.P., Sime P.J. Normal human lung epithelial cells inhibit transforming growth factor- β induced myofibroblast differentiation via prostaglandin E2. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0135266. DOI: 10.1371/journal.pone.0135266
 36. Ernsting M.J., Hoang B., Lohse I., Undzys E., Cao P., Do T., Gill B., Pintilie M., Hedley D., Li S.D. Targeting of metastasis-promoting tumor-associated fibroblasts and modulation of pancreatic tumor-associated stroma with a carboxymethylcellulose-docetaxel nanoparticle. *J. Control Release.* 2015; 206: 122-130. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.023
 37. Schweiger T., Nikolowsky C., Starlinger P., Traxler D., Zimmermann M., Birner P., Hegedüs B., Dome B., Bergmann M., Mildner M., Klepetko W., Hoetzenecker K., Ankersmit H.J. Stromal expression of heat-shock protein 27 is associated with worse clinical outcome in patients with colorectal cancer lung metastases. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120724. DOI: 10.1371/journal.pone.0120724

38. Rohena-Rivera K., Sánchez-Vázquez M.M., Aponte-Colón D.A., Forestier-Román I.S., Quintero-Aguiló M.E., Martínez-Ferrer M. IL-15 regulates migration, invasion, angiogenesis and genes associated with lipid metabolism and inflammation in prostate cancer. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0172786. DOI: 10.1371/journal.pone.0172786
39. Teichgräber V., Monasterio C., Chaitanya K., Boger R., Gordon K., Dieterle T., Jäger D., Bauer S. Specific inhibition of fibroblast activation protein (FAP)-alpha prevents tumor progression in vitro. *Adv. Med. Sci.* 2015; 60(2): 264-272. DOI: 10.1016/j.advms.2015.04.006
40. Rupp C., Scherzer M., Rudisch A., Unger C., Haslinger C., Schweifer N., Artaker M., Nivarthi H., Moriggl R., Hengstschläger M., Kerjaschki D., Sommergruber W., Dolznig H., Garin-Chesa P. IGFBP7, a novel tumor stroma marker, with growth-promoting effects in colon cancer through a paracrine tumor-stroma interaction. *Oncogene*. 2015; 34(7): 815-825. DOI: 10.1038/onc.2014.18
41. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203): 428-435. DOI: 10.1038/nature07201
42. Tran E., Chinnasamy D., Yu Z., Morgan R.A., Lee C.C., Restifo N.P., Rosenberg S.A. Immune targeting of fibroblast activation protein triggers recognition of multipotent bone marrow stromal cells and cachexia. *J. Exp. Med.* 2013; 210(6): 1125-1135. DOI: 10.1084/jem.20130110

References

1. Brisson B.K., Mauldin E.A., Lei W., Vogel L.K., Power A.M., Lo A., Dopkin D., Khanna C., Wells R.G., Puré E., Volk S.W. Type III collagen directs stromal organization and limits metastasis in a murine model of breast cancer. *Am. J. Pathol.* 2015; 185 (5): 1471-1486. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.01.029
2. Zaridze D.G. [*Cancer Prevention*.] IMA PRESS. 2009. 222 p. (in Russian)
3. [*Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality)*.] Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starenkov, G.V. Petrova. M: P.A. Herzen MNIIO. 2014. 250 p. (in Russian)
4. Abdurakhmanov A.K., Kuvakin V.I. [Clinical and epidemiological features of benign prostatic hyperplasia in Naberezhnye Chelny]. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravoohraneniye. [Public health and healthcare]*. 2007; 1: 30-34. (in Russian)
5. Lokshin K.L. [Review of new clinical recommendations of the European Association of urologists for the treatment and management of patients with non-neurogenic symptoms of the lower urinary tract (SNMP and C benign prostatic obstruction)]. *Vestnik urologii. [Bulletin of urology]*. 2014; 3: 52-60. (in Russian)
6. Dolinnaya N.G., Kubareva E.A., Kasanova E.V., Zigangirova N.A., Naroditsky B.S., Ginzburg A.L., Oretskaya T.S. [Low molecular weight inhibitors of various components of the signal cascade of the transcription factor NF- κ B]. *Uspekhi khimii. [Chemistry advances]*. 2008; 77(11): 1036-1052. (in Russian)
7. Luksic I., Suton P., Manojlovic S., Virag M., Petroveckii M., Macan D. Significance of myofibroblast appearance in squamous cell carcinoma of the oral cavity on the occurrence of occult regional metastases, distant metastases, and survival. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 44 (9): 1075-1080. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.05.009
8. Filippovich V.A. [Benign prostatic hyperplasia: a modern approach to drug therapy]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. [Journal of Grodno State Medical University]*. 2008; 1 (21): 93-101. (in Russian)
9. Almeida J., Conley A.J., Mathewson L., Ball B.A. Expression of steroidogenic enzymes during equine testicular development. *Reproduction*. 2011; 141 (6): 841-848. DOI: 10.1530/REP-10-0499
10. Lepor H., Williford W.O., Barry M.J., Haakenson C., Jones K. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J. Urol.* 1998; 160(4): 1358-1367.
11. Lopatkin N.A., Roylance P.J., Stoner E. [Long-term treatment of patients with benign prostatic hyperplasia with proscar]. *Urologiya i nefrologiya. [Urology and Nephrology]*. 1996; 1: 2-4. (in Russian)
12. Cai C., Balk S. Intratumoral Androgen Biosynthesis in Prostate Cancer Pathogenesis and Response to Therapy. *Endocr. Relat. Cancer*. 2011; 18 (5): 175-182. DOI: 10.1530/ERC-10-0339
13. Li J., Ding Z., Wang Z., Lu J.F., Maity S.N., Navone N.M., Logothetis C.J., Mills G.B., Kim J. Androgen regulation of 5 α -reductase isoenzymes in prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. *PLoS One*. 2011; 6(12): e28840. DOI: 10.1371/journal.pone.0028840
14. Otpushchennikov A.A., Hvostova E.P., Krasil'nikov S.E., Gulyaeva L.F. [Investigation of gene expression of androgen metabolism enzymes in benign prostatic hyperplasia]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. [Clinical laboratory diagnosis]*. 2013; 10: 16-18. (in Russian)
15. Kiselev V.I., Druh V.M., Kuznetsov I.N., Muzyzhnek E.L., Andrianova E.A., Andreeva Yu.Yu., Allina D.O., Laurent O.B., Frank G.A. [Morphological changes in the tissue of the prostate in patients with prostatic intraepithelial neoplasia in the process of chemoprophylaxis using new pharmaceutical compositions diindolylmethane]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya. [Experimental and clinical urology]*. 2015; 4: 54-58. (in Russian)
16. Ellem S.J., Wang H., Poutanen M., Risbridger G.P. Increased endogenous estrogen synthesis leads to the sequential induction of prostatic inflammation (prostatitis) and prostatic premalignancy. *Am. J. Pathol.* 2009; 175(3): 1187-1199. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081107
17. Kurita T., Medina R.T., Mills A.A., Cunha G.R. Role of p63 and basal cells in the prostate. *Development*. 2004; 131(20): 4955-4964. DOI: 10.1242/dev.01384
18. Vasilyev A.O., Prilepskaya E.A., Kovylinina M.V., Govorov A.V., Sadchenko A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar' D.Yu. [Modern markers and histological features of prostate cancer]. *Urologiya. [Urology]*. 2016; 6: 164-166. (in Russian)
19. Gordetsky J., Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn. Pathol.* 2016; 11: 25 /DOI 10.1186/s13000-016-0478-2
20. Hameed O., Sublett J., Humphrey P.A. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29(5): 579-587.
21. Vasilyev A.O., Shiryayev A.A., Govorov A.V., Demin A.A., Okishv A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar D.Yu. [Biomarkers in early diagnosis of prostate cancer]. *Patogenez. [Pathogenesis]*. 2018; 16(1): 4-10. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.4-10 (in Russian)
22. Efremov G.D. [The role of immunohistochemistry in the diagnosis of prostate cancer]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya. [Experimental and clinical urology]*. 2011; 1: 50-55. (in Russian)
23. Gordon I.O., Tretiakova M.S., Noffsinger A.E., Hart J., Reuter V.E., Al-Ahmadie H.A. Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair. *Mod. Pathol.* 2008; 21(12): 1421-1427. DOI: 10.1038/modpathol.2008.143
24. Jiang T., Jiang H., Song X.S., Li X.C., Li Q.L. [P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005; 11(6): 448-451. (Article in Chinese)
25. Schlomm T., Iwers L., Kirstein P., Jessen B., Kollermann J., Minner S., Passow-Drolet A., Mirlacher M., Milde-Langosch K., Graefen M., Haese A., Steuber T., Simon R., Huland H., Sauter G., Erbersdobler A. Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers. *Mod Pathol.* 2008; 21(11): 1371-1378. DOI: 10.1038/modpathol.2008.104
26. Young R.H., Srigley J.R., Amin M.B., Ulbright T.M., Cubilla A.L. *Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28)*. AFIP: Washington, DC. 2000, 3rd Edition.
27. de Muga S., Hernandez S., Agell L., Salido M., Juanpere N., Lorenzo M., Lorente J.A., Serrano S., Lloreta J. Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas. *Mod. Pathol.* 2010; 23(5): 703-712. DOI: 10.1038/modpathol.2010.45
28. Wang X., Jones T.D., Zhang S., Eble J.N., Bostwick D.G., Qian J., Lopez-Beltran A., Montironi R., Harris J.J., Cheng L. Amplifications of EGFR gene and protein expression of EGFR, Her-2/neu, c-kit, and androgen receptor in phyllodes tumor of

- the prostate. *Mod. Pathol.* 2007; 20(2): 175-182. DOI: 10.1038/modpathol.3800724
29. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.A., Iborra I., Collado A., Solsona E., Almenar S., Llombart-Bosch A. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol.* 2005; 48(5): 745- 751. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.06.014
 30. Morgia G., Falsaperla M., Malaponte G., Madonia M., Indelicato M., Travali S., Mazzarino M.C. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer. *Urol. Res.* 2005; 33(1): 44-50. DOI: 10.1007/s00240-004-0440-8
 31. Witz I.P. The tumor microenvironment: the making of a paradigm. *Cancer Microenviron.* 2009; 2(Suppl 1): 9-17. DOI: 10.1007/s12307-009-0025-8
 32. Van Bockstal M., Lambein K., Van Gele M., De Vlieghere E., Limame R., Braems G., Van den Broecke R., Cocquyt V., Denys H., Bracke M., Libbrecht L., De Wever O. Differential regulation of extracellular matrix protein expression in carcinoma-associated fibroblasts by TGF- β 1 regulates cancer cell spreading but not adhesion. *Oncoscience.* 2014; 1(10): 634-648. DOI: 10.18632/oncoscience.87
 33. Skalli O., Schürch W., Seemayer T., Lagacé R., Montandon D., Pittet B., Gabbiani G. Myofibroblasts from diverse pathologic settings are heterogeneous in their content of actin isoforms and intermediate filament proteins. *Lab. Invest.* 1989; 60(2): 275-285.
 34. Khamis Z.I., Iczkowski K.A., Sahab Z.J., Sang Q.X. Protein profiling of isolated leukocytes, myofibroblasts, epithelial, basal, and endothelial cells from normal, hyperplastic, cancerous, and inflammatory human prostate tissues. *J. Cancer.* 2010; 1: 70-79.
 35. Epa A.P., Thatcher T.H., Pollock S.J., Wahl L.A., Lyda E., Kottmann R.M., Phipps R.P., Sime P.J. Normal human lung epithelial cells inhibit transforming growth factor- β induced myofibroblast differentiation via prostaglandin E2. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0135266. DOI: 10.1371/journal.pone.0135266
 36. Ernsting M.J., Hoang B., Lohse I., Undzys E., Cao P., Do T., Gill B., Pintilie M., Hedley D., Li S.D. Targeting of metastasis-promoting tumor-associated fibroblasts and modulation of pancreatic tumor-associated stroma with a carboxymethylcellulose-docetaxel nanoparticle. *J. Control Release.* 2015; 206: 122-130. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.03.023
 37. Schweiger T., Nikolowsky C., Starlinger P., Traxler D., Zimmermann M., Birner P., Hegedüs B., Dome B., Bergmann M., Mildner M., Klepetko W., Hoetzenecker K., Ankersmit H.J. Stromal expression of heat-shock protein 27 is associated with worse clinical outcome in patients with colorectal cancer lung metastases. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120724. DOI: 10.1371/journal.pone.0120724
 38. Rohena-Rivera K., Sánchez-Vázquez M.M., Aponte-Colón D.A., Forestier-Román I.S., Quintero-Aguiló M.E., Martínez-Ferrer M. IL-15 regulates migration, invasion, angiogenesis and genes associated with lipid metabolism and inflammation in prostate cancer. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0172786. DOI: 10.1371/journal.pone.0172786
 39. Teichgräber V., Monasterio C., Chaitanya K., Boger R., Gordon K., Dieterle T., Jäger D., Bauer S. Specific inhibition of fibroblast activation protein (FAP)-alpha prevents tumor progression in vitro. *Adv. Med. Sci.* 2015; 60(2): 264-272. DOI: 10.1016/j.advms.2015.04.006
 40. Rupp C., Scherzer M., Rudisch A., Unger C., Haslinger C., Schweifer N., Artaker M., Nivarthi H., Moriggl R., Hengstschläger M., Kerjaschki D., Sommergruber W., Dolznig H., Garin-Chesa P. IGFBP7, a novel tumor stroma marker, with growth-promoting effects in colon cancer through a paracrine tumor-stroma interaction. *Oncogene.* 2015; 34(7): 815-825. DOI: 10.1038/onc.2014.18
 41. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008; 454(7203): 428-435. DOI: 10.1038/nature07201
 42. Tran E., Chinnasamy D., Yu Z., Morgan R.A., Lee C.C., Restifo N.P., Rosenberg S.A. Immune targeting of fibroblast activation protein triggers recognition of multipotent bone marrow stromal cells and cachexia. *J. Exp. Med.* 2013; 210(6): 1125-1135. DOI: 10.1084/jem.20130110

Сведения об авторах

Сутормин Ярослав Александрович — аспирант кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Калинина Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Попов Сергей Валерьевич — доктор медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница Святителя Луки»

Аничков Николай Мильевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель наук Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Черкасова Юлия Баходуровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина» Министерства образования и науки Российской Федерации