

В.Ф. Чехун

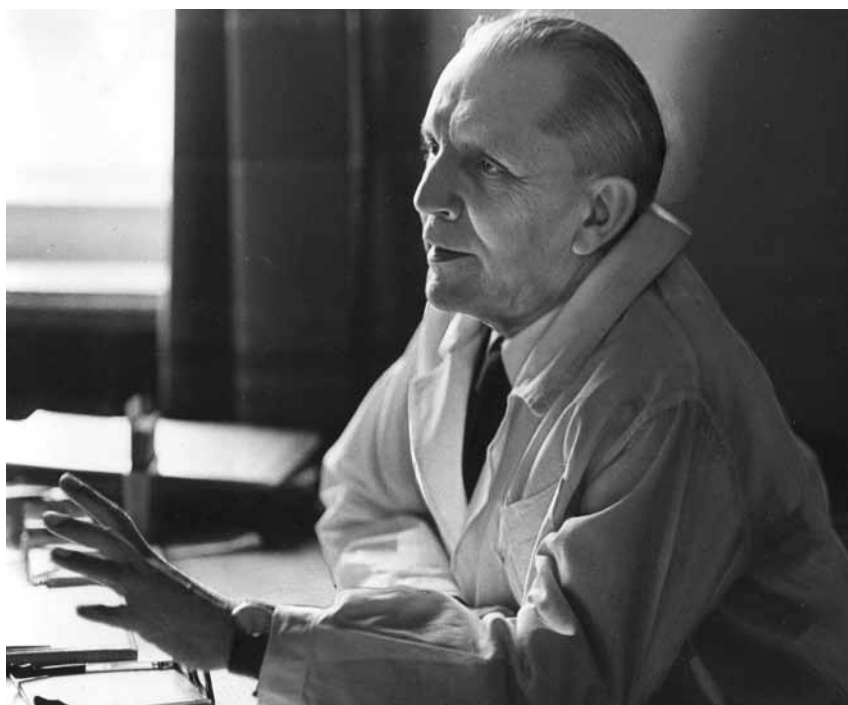
Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
Київ, Україна

Ключові слова: злоякісна
пухлина, стромальний каркас,
пухлинне мікрооточення, мо-
лекулярні маркери, мікробіом,
діагностика, прогноз.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.01.005>

РЕНЕСАНС ДОСЛІДЖЕНЬ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТРОМАЛЬНОГО КАРКАСУ ПУХЛИН У СТРАТЕГІЇ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ КЛІНІЧНОЇ ОНКОЛОГІЇ

*До 125-річчя з дня народження Р.Є. Кавецького.
До 100-річчя презентації гіпотези О.О. Богомольця
про роль сполучної тканини в патогенезі раку*



На теперішній час численними дослідженнями доведено, що стромальний каркас (СК) пухлинного вогнища є одним із ключових компонентів і факторів трансформації та агресивної поведінки злоякісних клітин. В результаті ретро- та проспективного аналізу висвітлена роль вітчизняної наукової школи Богомольця-Кавецького в еволюції уявлень про роль сполучної тканини (СТ) у виникненні та розвитку злоякісного пухлинного процесу. Доведено, що СТ це складна та багатокомпонентна мережа клітин і їх регуляторних факторів, які утворюють екстрацелюлярний матрикс, що забезпечує комунікацію різних тканинних компонентів у формуванні ключових механізмів протипухлинної резистентності організму. З'ясовано, що СТ виконує не лише структурно-утворюючу, але і захисну та метаболічну функції. Дезорганізація проліферативних, цитоморфологічних, адгезивних, міграційних процесів призводить до формування таких молекулярно-біологічних атрибутів пухлинного мікрооточення, які мають домінуюче значення в прогресії пухлинної хвороби. Вислів О.О. Богомольця "боротьба проти раку має бути боротьбою за здорову сполучну тканину" набуває нового змісту в сучасній стратегії вирішення

проблем клінічної онкології. Варіабельність структурно-функціональної турбулентності стромального цитокаркасу в значній мірі моделюється компонентами мікробіому пухлинного вогнища. В процесі метаболічного симбіозу формуються імунореактивні (гарячі) та імунотолерантні (холодні) фенотипи злоякісних клітин, а також сприятливі умови для їх дисемінації. Ідентифікація молекулярно-біологічних та структурно-функціональних змін в стромальному цитокаркасі пухлинного вогнища може бути інноваційною платформою для розробки новітніх засобів таргетної терапії, що забезпечить вирішення актуальних проблем клінічної онкології.

“Тепер навряд чи підлягає сумніву, що анатомічно відокремлені, але зв’язані між собою генетично-активні елементи сполучної тканини виконують певні і дуже важливі для організму функції” [1]. В результаті оцінки пріоритетів у сучасному спектрі медико-біологічних досліджень, спостерігається стрімкий ренесанс інтересу до ролі сполучнотканних компонентів в розвитку загальнобіологічних та патогенетичних процесів найпоширеніших захворювань. На сьогодні добре відомо, що сполучна тканина (СТ) це складна та багатогранна мережа клітин і їх регуляторних факторів, які утворюють екстрацелюлярний матрикс, що забезпечує комунікацію різних тканин. СТ активно задіяна у формуванні ключових механізмів специфічної та неспецифічної (в тому числі і протипухлинної) резистентності організму.

На теперішній час численними дослідженнями доведено, що стромальний каркас (СК) пухлинного вогнища є одним із ключових компонентів і факторів трансформації та агресивної поведінки

злоякісних клітин. СК регламентує ступінь дезорганізації проліферативних, цитоморфологічних, адгезивних і міграційних процесів та асоціюється з молекулярно-біологічними атрибутами пухлинного мікрооточення, яке, з одного боку, стає домінуючим в прогресії пухлинної хвороби, з іншого — може слугувати стратегічною мішенню для подолання глобальної медико-біологічної проблеми людства.

Заради об’єктивності, варто зазначити, що питання про роль СТ в розвитку злоякісних пухлин зародилось в думках науковців ще в середині XIX ст. В 1853 р. R. Virchow вперше зазначив, що причиною виникнення злоякісних пухлин може бути запалення, келоїдні рубці та інші варіанти подразнення. Виділення в окрему групу келоїдних рубців, як джерела розвитку пухлинного процесу, дає підстави вважати, що саме R. Virchow в своїй “клітинній теорії” спрогнозував місце СТ в розвитку злоякісних новоутворень. Однак, C. Thiersch, як один із основних опонентів клітинної теорії R. Virchow, акцентував увагу саме на ролі сполучної тканини у розвитку раку. В той же час, варто зазначити, що передбачення як R. Virchow, так і C. Thiersch більшою мірою мали характер теоретичного постулату.

Аналізуючи різні аспекти історії розвитку онкології Р.Є. Кавецький зазначив, що О.О. Богомолец в процесі вивчення і глибокого аналізу наукових праць вчених, які плідно працювали на цій ниві (R. Virchow, C. Thiersch, A. Aschoyf, A.A. Максимов та ін.), глибоко перейнявся значенням ролі СТ у виникненні новоутворень. Це дозволило йому в 1924 р. сформулювати власну гіпотезу про фізіологічну систему СТ та її роль в розвитку раку, в якій було зазначено, що рак не може виникнути в організмі з повноцінно функціонуючою системою сполучної тканини [2]. Згідно з поглядами О.О. Богомольця фізіологічна система сполучної тканини є тією “ареною” на якій, в першу чергу, розігруються патологічні процеси. Так, в одній із наукових публікацій він писав: “Для того, щоб зачаток ракової пухлини, який виник в організмі, перетворився в злоякісне новоутворення і викликав прояв клінічного захворювання на рак, необхідний ряд умов із яких складається поняття ракового діатезу”. Серед цих умов він особливо



підкреслював значення недостатньої реактивності СТ, елементи якої в зв'язку з їх здатністю до фагоцитозу, вироблення антитіл, створення демаркаційних ліній і капсул, відіграють особливу роль в опірності злоякісному росту [3, 4].

По мірі розвитку досліджень розкривались все нові й нові властивості СТ. З'ясувалось, що завдяки своїй поліфункціональній здатності вона насамперед виконує структурно-утворюючу (опірну), захисну (бар'єрну), та метаболічну функції. За результатами власних досліджень О.О. Богомолець до вище зазначених форм активності СТ додав широкий спектр її регуляторного впливу відносно клітин різних тканин. Однак, особливий феномен, який був встановлений ним в процесі досліджень, — це здатність СТ здійснювати протипухлинний захист. В одній із своїх знаменитих публікацій О.О. Богомолець зазначав: “Стан фізіологічної системи сполучної тканини в проблемі розвитку раку має колосальне значення. Я думаю, що боротьба проти раку має бути боротьбою за здорову сполучну тканину”. Порушення нормальної реактивності організму є основним фактором, який визначає можливість виникнення, розвитку і закінчення патологічного процесу, в тому числі, і злоякісного. Виключно актуально і сучасно звучать його думки про управління захисними силами організму, які є найкращим помічником і хворого, і лікаря [5, 6].

Таким чином, протягом декількох десятиліть О.О. Богомолець, його учні і послідовники вивчали механізми протипухлинної резистентності, як частину проблеми взаємовідношення пухлини і організму. В цей період удосконалювались методичні прийоми, але методологічний підхід залишався один і той же: пухлинна хвороба — не місцевий процес, а загальне захворювання всього організму, яке протікає на фоні зниження як природної резистентності, так і імунологічної компетентності організму, обумовлює погіршення ефективності імунного надзору і імунної протипухлинної реакції, що проявляється в прищеплюваності пухлинних клітин і перетворенні їх в пухлинний вузол [7].

Учні О.О. Богомольця значно розширили масштаби досліджень. Розвиваючи та реалізуючи ідеї свого Вчителя, Р.Є. Кавецький зазначав, що у його творчій діяльності незмінним лишилось одне: вивчати пухлину в нерозривному зв'язку з організмом. На зламі 30-х років минулого століття Р.Є. Кавецький творчо розширює і поглиблює наукові ідеї О.О. Богомольця про роль фізіологічної системи СТ в контексті причин перетворення нормальної клітини в пухлинну. Формуючи свою наукову стратегію на фундаменті світових досягнень того часу, в першій публікації він проаналізував особливості обміну речовин в самій пухлині та оточуючих її тканинах. Особлива увага приді-

лена захисній реакції організму за умов розвитку злоякісних пухлин. В монографії “Роль активної мезенхіми в диспозиції організму до злоякісних новоутворень” (1937 р.) Р.Є. Кавецький творчо розкрив і підтвердив концепцію свого Вчителя, що виникнення і розвиток злоякісних пухлин відбувається на тлі пригнічення захисних реакцій системи сполучної тканини [1, 8].

На підставі численних експериментальних даних, згідно з якими малі дози антиретиккулярної цитотоксичної сироватки (АЦС) підвищують опірність організму злоякісному росту, О.О. Богомолець вперше в світі запропонував застосувати АЦС у онкологічних хворих після оперативного видалення пухлини з метою профілактики метастазів та рецидивів раку, а також для стимуляції реактивності організму після променевого лікування. Були отримані обнадійливі результати, але одночасно виявлено дозозалежну дію сироватки, яка інколи приводила до неочікуваних і небажаних наслідків, що лімітувало її широке застосування в клінічній практиці [9, 10].

Варто зазначити, що проблема індивідуального підбору дози існує не лише для АЦС, але й для інших засобів медикаментозної терапії. Вона потребує значної уваги і в наш час. Відомо, що навіть протипухлинні препарати за певних умов в одній дозі можуть викликати прогресію хвороби, а в дозі на порядок меншій — гальмувати пухлинний ріст [11, 12]. Питання про “малі” і “великі” дози препаратів залишаються актуальними, оскільки не знайдені критерії вибору відповідних доз для кожного пацієнта. В цьому контексті варто згадати чудовий вислів Лауреата Нобелівської премії 1908 р. І.І. Мечникова якого, на жаль, мало цитують наші сучасники. Ще на початку ХХ ст. він писав: “Було встановлено, що малі дози цитотоксичних сироваток замість того, щоб убивати або розчиняти специфічні елементи тканин, посилюють їх. При цьому відбувається щось подібне до того, що спостерігається відносно багатьох отрут, а саме: великі дози вбивають, тим часом як малі — виліковують або поліпшують стан деяких елементів організму”. Варто додати, що саме І.І. Мечников обґрунтував роль СТ в реалізації функцій макрофагів у формуванні механізмів розвитку місцевої і загальної імунної відповіді. На заваді пошуку оптимально-ефективних доз АЦС з одного боку став дефіцит прогресивних молекулярно-клітинних методів дослідження, з іншого — початок світової війни [13].

У повоєнний період, бурхливий розвиток фармацевтичної індустрії, і зокрема виробництво засобів для протипухлинної терапії, з обнадійливими обіцянками їх швидкої і високої ефективності, більш як на півстоліття затьмарив та загальмував кропітку патогенетичну стратегію подолання раку. Час, що пройшов з моменту коли О.О. Богомолець

висловив свої прогресивні ідеї, не тільки не зменшив їх актуальність, але й дозволив при сучасних темпах розвитку науки дати їм реальну оцінку і зібрати велику кількість нових фактів, які в основному підтвердили, значно розширили і збагатили ці уявлення [14, 15].

Початок ХХІ ст., ознаменований розшифруванням геному та мікробіому людини, вселив додаткові надії на подолання найбільш поширених хвороб. Почалась ера розвитку інноваційних та удосконалення існуючих біотехнологій, спрямованих на впровадження їх продуктів для підвищення опірності організму розвитку патологічних процесів. Оскільки СТ та окремі її компоненти є ефекторними ланками в реалізації захисних реакцій організму, відродження технологій АЦС, з акцентом на удосконалення її очистки від баластних білкових компонентів, стало на часі для ЗАТ “Біофарма”.

Згідно розробленому нами протоколу експериментальних досліджень, щурам лінії Wistar вагою 120–150 г. на третю добу після перещеплення карциноми Герена підшкірно шестикратно вводили очищену АЦС в розведеннях 0,02 та 0,002 мкг білка з інтервалом 48 год. За результатами досліджень найвищий рівень гальмування росту пухлин (43%) відзначено в групі щурів, які отримували розчищену АЦС в концентрації 0,002 мкг білка. При цьому встановлено, що саме в цій групі тварин, канцеролітична активність сироватки крові відносно клітин асцитного раку Ерліха, була найвищою [16]. Отримані результати чітко корелюють з результатами ретроспективних досліджень та відкривають вікно можливостей у розробці стратегії терапії онкологічних хвороб.

На етапі зародження парадигми персоналізованої медицини неможливо уявити цей процес без спадщини геніального вченого О.О. Богомольця і його талановитого учня Р.Є. Кавецького, духовна і інтелектуальна єдність яких яскраво засвітила їх імена в сузір’ї видатних вчених ХХ ст. На всіх етапах творчої діяльності засновників академічно-клінічної школи, що глибоко та різнобічно досліджувала відносини пухлини та організму, було в пріоритеті питання щодо ролі структурно-функціонального стану СТ у формуванні реактивності організму при розвитку злоякісного процесу.

Особливого значення цей напрямок набуває на сучасному етапі розвитку медичної науки, коли все більш зрозумілим стає роль факторів мікрооточення (включно з пухлинним вогнищем) у розвитку різноманітних патологічних процесів, в яких стратегію перебігу визначають численні стромальні компоненти [17–19].

Сучасне розуміння закономірностей канцерогенезу та факторів формування гетерогенності пухлинного вогнища дозволяють в ранговому порядку, надати значну перевагу клітинам стромального

осередку, які продукують регуляторні компоненти та забезпечують пухлинну прогресію.

На сьогодні є всі підстави стверджувати, що фенотип та біологічні особливості розвитку кожної окремої пухлини формуються в результаті кооперативних взаємовідносин власне злоякісних клітин з компонентами стромального оточення. Строма забезпечує комунікаційну мережу, яка необхідна для розвитку пухлинного вогнища, а також здатна його обмежувати.

Кількісна і якісна характеристика стромального компоненту надзвичайно різноманітна, він може варіювати від 90% клітинної маси у карциномах молочної залози, шлунка, підшлункової залози до мінімального вмісту в структурі медулярного раку молочної залози та лімфом.

Варіабельність складу строми можна спостерігати в різних локаціях однієї і тієї ж пухлини, вона визначається перш за все активністю пухлиноасоційованих фіброblastів (ПАФ), асоціацією компонентів позаклітинного матриксу та активністю протеаз. Ключовими драйверами змін є численні ростові фактори. Так зокрема, пухлинні клітини продукують трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) фактори росту фіброblastів (FGFs), фактор росту ендотелію судин (VEGF). В той же час ендотеліальні клітини продукують фактор росту сполучної тканини (ФРСТ), який разом з TGF- β та PDGF здатний ініціювати накопичення стромальних клітин, що забезпечує утворення специфічної архітектури позаклітинного матриксу в зоні пухлинного вогнища.

Однак варто зазначити, що організація та архітектура позаклітинного матриксу достатньо динамічні. Синтез та/або деградація його окремих компонентів активно активно змінюються за рахунок: 1) порушення ланцюгів метаболічних процесів; 2) зміни про-та антиоксидантних стресорних реакцій; 3) активізації чи блокування клітин імунної системи; 4) залучення патогенних форм мікробіому; 5) індукції чи інгібування численних ферментативних реакцій; 6) розвитку дефектів механоопірного каркасу; 7) зростання інвазивно-міграційних процесів та ін.

Окрім свого “архітектурного” значення, клітинні компоненти строми (фіброblastи, міофіброblastи, мезенхімальні стовбурові клітини ендотеліальні клітини, періцити, пухлинно-асоційовані фіброblastи) є джерелом численних цитокінів [20–22].

Фіброblastи — це численна група клітин сполучної тканини з різним ступенем диференціації, який визначає їх молекулярний підтип та функціональне значення, в тому числі і появу ПАФ при розвитку злоякісного процесу. Фіброblastи є основними клітинними елементами пухлинного мікрооточення, відіграють ключову роль у розвит-

ку пухлини та є основними модераторами складних та багаторівневих процесів ремоделювання в ході пухлинної прогресії тривимірної волокнистої сітки, яка побудована переважно із колагенових волокон, простір між останніми заповнений протеогліканами та клітинами різних типів. Ці клітини залучені до синтезу факторів росту та цитокінів, а також структурних компонентів строми (колагени, протеолікани та фібронектин), сприяючи таким чином проліферації та росту новоутворення, а також перебудові його мікрооточення.

В результаті різнобічного вивчення кількісного та якісного складу екстрацелюлярного матриксу (ЕСМ) встановлено, що його основним компонентом є родина колагенів (основний продукт синтезу фібробластів), яка складає до 30% від загальної маси білка в організмі. Порушення та зміна морфології та організації колагенових волокон сприяють формуванню мікрооточення, яке стимулює пухлинну прогресію. Найпоширенішим представником родини колагенів є COL 1A1, на долю якого припадає близько 95% від усієї родини колагенів [23, 24].

Варто зазначити, що функціональний стан колагенового каркасу залежить від активності матриксних металопротеїназ (ММР), які безпосередньо відповідають за структурно-функціональну модифікацію шляхом розрізання потрійної спіралі колагенової молекули.

В той же час доведено, що продукт гену LOX лізілоксидази відповідає за утворення поперечних зшивок між окремими колагеновими фібрилами та бере участь в утворенні нових колагенових волокон та їх інтеркаляції до складу системи мікрооточення як в нормі, так і при розвитку злоякісного процесу [25].

Попередні наші дослідження доводять, що прогресія злоякісних новоутворень асоціюється із порушеннями рівнів експресії компонентів ЕСМ, а також просторової організації колагенової матриці. Водночас такі зміни є специфічними для пухлин різного гістогенезу. Нами встановлено, що строма раку молочної залози (РМЗ) характеризується потоншенням та вкороченням волокон колагену на фоні зростання їхньої щільності. Водночас пухлинній тканині раку передміхурової залози притаманне видовження фібрил, однак їх щільність на одиницю площі стає нижчою [26–28]. Доведено також і роль організації пухлинної строми у здатності трансформованих клітин до міграції, поширення на навколишні тканини. Показано зв'язок між довжиною та прямолінійністю фібрил колагену та ризиком метастазування та рецидиву новоутворення [29].

Групою дослідників на чолі з С. Bodelok та А. Brabranol встановлено, що зміни топології колагенових волокон при пухлинному процесі не є глобальними для всього організму, а спостерігаються

саме у мікрооточенні пухлинного осередку, що може свідчити про ключову роль просторової організації строми у розвитку новоутворення та має потенціал для використання в ранній діагностиці, а, можливо, навіть у попередженні формування пухлинного вогнища [30, 31].

Зміна цитоархітектури сполучнотканинного каркасу пухлинного вогнища пов'язана також з кількістю та конформаційними властивостями інших структурних білків, зокрема еластинових волокон. Загальною ознакою пухлинної прогресії є аномальне збільшення експресії окремих компонентів еластинових волокон і надмірна деградація власне самих волокон. Пептиди отримані з еластину сприяють інвазії строми формуванню агресивності та міграції злоякісних клітин [32, 33]. Одночасно ці пептиди посилюють експресію ММР, вивільнення еластази, а також активацію процесів хемотаксису, ангіогенезу та уповільнюють індукцію процесів апоптозу [33]. Також (зокрема, у дослідженнях Qinwen Tan та Li Xu) розглядається роль архітектури ЕСМ у формуванні різних варіантів молекулярних підтипів РМЗ, а також індукції переходу від епітеліального до мезенхімального фенотипу цієї пухлини [34].

Важливу роль у формуванні пухлинного мікрооточення в першу чергу відіграють саме ПАФ, які здатні синтезувати специфічні білки ремоделювання строми, серед яких ММР, лізіл- та лізин оксидази. ММР здатні руйнувати ключові компоненти строми, зокрема колаген, ламінін, еластин і фібронектин, що сприяє створенню умов для міграції та інвазії пухлинних клітин. Найбільше значення у цьому контексті мають ММП-2 і ММП-9, активність яких асоціюється із підвищенням інвазивності пухлин і прогресією захворювання. Активація ММР є одним із головних факторів, які беруть активну участь у ремоделюванні ЕСМ. Варто зазначити, що функціональний стан стромального каркасу в значній мірі визначається активністю желатиназ (відносяться до родини цинк-залежних ендопептидаз), які шляхом протеолітичного розщеплення розрізають потрійні спіралі колагенових молекул, ламініну, еластину та інших компонентів ЕСМ, що сприяє інвазії та метастазуванню пухлинних клітин. Встановлено, що підвищений рівень експресії ММР асоціюється з активацією епітеліально-мезенхімального переходу; є фактором несприятливого прогнозу низької безрецидивної виживаності хворих [35–37].

Активність ММР також модулюється у відповідь на сигнали із мікрооточення (цитокіни, фактори росту, гіпоксія). Ці ферменти відіграють важливу роль у формуванні метастатичних ніш, адже здатність пухлинних клітин до інвазії залежить від деструкції бар'єрів, створених ЕСМ. Варто зазначити, що стимуляції росту та метастазування сприяє опосередкована активація P/3K/ART

і МАРК сигнальних шляхів з одночасною індукцією процесів епітеліально-мезенхімального переходу за рахунок збудження Wnt/B-катенінового та TF-В каскаду [38].

Порушення мережі сигнальних каскадів, рівня хемокінів та ростових факторів і їх регуляції сприяє залученню пухлинно-асоційованих макрофагів (ПАМ), які активно модулюють формування пухлинного мікрооточення. Крім того, дисбаланс у регуляції активності ММР, зокрема їх надмірна активність, може сприяти нерегульованому росту пухлини, порушенню архітектури тканин і поширенню пухлинних клітин у сусідні органи. Водночас інгібітори ММР, такі як тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМР), виконують протилежну функцію, зменшуючи їхню активність і, таким чином, стримуючи пухлинний процес [39].

ПАФ активно взаємодіють з різноманітними компонентами пухлинного мікрооточення, що зумовлює появу все нових і нових злоякісних клітин з подальшими змінами їх молекулярно-генетичного фенотипу, що сприяє прогресії злоякісного процесу, метастатичному ураженню та схильності до медикаментозної резистентності [15, 40, 41].

Особливо актуальним з погляду розвитку інноваційних технологій виявилось застосування можливостей штучного інтелекту (ШІ) із залученням сучасних біоінформатичних баз даних. Використання ШІ для верифікації ключових цитоморфологічних ознак дозволить ідентифікувати на підставі ОМІКС-технологій ключові інформативні атрибути в структурі СТ каркасу пухлинної тканини хворих з різним клінічним статусом та ступенем агресивності злоякісного процесу. Дослідження особливостей топології та кількісних показників експресії молекулярно-генетичних маркерів компонентів СТ каркасу прискорить оптимізацію ранньої і диференційної діагностики злоякісного процесу та дозволить визначити сайти для таргетної корекції [42–43].

Останнім часом доведено, що активним учасником розвитку агресивного мікрооточення виступають компоненти мікробіому, які в процесі метаболічного симбіозу поглиблюють активність стресорних реакцій в стромальному апараті пухлинного вогнища, що індукуює пошкодження позаклітинного матриксу, сприяє утворенню преметастатичних ніш та подальшій дисемінації злоякісних клітин [44–46].

Таким чином, молекулярно-біологічні та структурно-функціональні зміни в стромальному цитокаркасі пухлинного вогнища, які обумовлюють ступінь агресивного фенотипу пухлини, є важливим предиктором і регулятором прогнозу перебігу хвороби.

Отже, чисельні експресовані стромальними та злоякісними клітинами пухлинного вогнища ком-

поненти та порушення їх балансу, а також мережа каскадів сигнальної трансдукції і їх окремі елементи можуть претендувати на класифікацію в якості новітнього класу маркерів ранньої діагностики та потенційно привабливих мішеней для розробки інноваційних методів лікування з низьким ризиком розвитку резистентних форм раку.

Розуміння особливостей формування “дефектних ніш”, систематизація та пошук шляхів корекції диференціювання мультипотентних компонентів стромального каркасу, засобів редагування мережі сигнальних каскадів, які задіяні в комунікації з пухлинними клітинами, дозволять розробити нову стратегію в лікуванні онкологічних хворих.

На нинішньому етапі розвитку молекулярної та клінічної онкології все частіше з’являються переконливі докази, що цілеспрямована протипухлинна консолідація стромальних клітин та розробка таргетних засобів впливу здатні змінити уявлення про горизонти наших можливостей в подоланні раку.

Саме тому перспективні наукові дослідження мають бути сконцентровані на з’ясуванні механізмів канцеро- та антиканцерогенезу за участі стромальних клітин в процесах формування взаємовідносин пухлини та організму, як ключової проблеми злоякісного процесу.

Визначення балансу між структурними компонентами строми та модуляція активності протеїназ шляхом залучення інноваційних технологій, включно із застосуванням ШІ, відкриває нові шляхи корекції, які дозволять перетворити мікрооточення пухлини із активного союзника на ворога злоякісного процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kavetsky RE. The role of active mesenchyme in the organism's disposition to malignant neoplasms. Kyiv, 1937, 213. (in Ukrainian)
2. Bogomolets AA. The immediate tasks of experimental oncology. In: *Problemy bor'by protyv raka*: Tr. soveshch. po borot'bi proty rakovykh zakhvoryuvan' pry NKZ. M: Nar-komzdrav, 1925. P. 110–112. (in Russian)
3. Bogomolets AA. Introduction to the science of constitution and diatheses. M, 1926. 177 p. (in Russian)
4. Bogomolets AA. To the problem of etiology and pathogenesis of cancer. In: *Malignant neoplasms*. G.B. Bykhovskoi, P.A. Kucherenko (eds.). K: Gosmedizdat of the Ukrainian SSR, 1937. P. 8–13. (in Russian)
5. Bogomolets AA. Dialectic of oncology. *Nov ter arkhiv* 1931; 24 (2): 147–60.
6. Bogomolets OO. About cytotoxic stimulation of the function of the physiological tissue system. *Med zhurn AN URSS* 1938; (2): 301–9.
7. Berezhnaya NM, Chekhun VF. Physiological system of connective tissue and oncogenesis. I. The role of cellular components of the stroma in tumor development. *Oncology* 2016; 18 (1): 4–12. (in Russian)
8. Kavetsky RE, Dyadusha GF. Physiology and pathology of the connective tissue system. Abstracts of the report conf. Kyiv, 1958, 31. (in Russian)

9. **Bogomolets OO.** Basic principles of cancer treatment. Med zhurn AN URSS 1934; (4): 1–5. (in Ukrainian)
10. **Bogomolets AA.** Cancer and mesenchyme anergy. In: General and special oncology. Vol 1. K: Izdatel'stvo AN URSS, 1942: 389–92. (in Russian)
11. **Kerbel RS, Kamen BA.** The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; **4** (6): 423–36. <https://doi.org/10.1038/nrc1369>.
12. **Chekhun VF, Maksym'yak GI, Zhilchuk VE.** Ways to improve drug therapy of patients with rectal cancer with liver metastases: advantages of metronomic chemotherapy regimen. *Oncology* 2011; **13** (3): 229–33. (in Ukrainian)
13. **Bogomolets AA.** Some results of the therapeutic use of antitreticular cytotoxic serum. Report at the session of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, 1942. (in Russian)
14. **Cammarota A, Laukkanen MO.** Mesenchymal stem/stromal cells in stromal evolution and cancer progression. *Stem Cells Int* 2016; **2016**: 4824573. <https://doi.org/10.1155/2016/4824573>.
15. **Chekhun VF, Berezhnaya NM.** Physiological system of connective tissue and oncogenesis. III. Formation of resistance to chemotherapy. *Oncology* 2017; **19** (3): 156–67.
16. **Kulik GI, Todor IN, Klevenkova, et al.** “New Life” ACS AA Bogomolets in nonspecific antitumor resistance of the body. In: Vitchinian anti-tumor preparations: analysis of today and the outlook for the future. *Oncology* 2004; **6** (3): 32–33.
17. **Berezhnaya NM.** The role of immune system cells in the tumor microenvironment. Interaction of immune system cells with other components of the microenvironment. *Oncology* 2009; **11** (2): 86–93.
18. **Soysal SD, Tzankov A, Muenst SE.** Role of the tumor microenvironment in breast cancer. *Pathobiology* 2015; **82** (3–4): 142–52. <https://doi.org/10.1159/000430499>
19. **Velaie K, Samadi N, Barazvan B, Soleimani Rad J.** Tumor microenvironment-mediated chemoresistance in breast cancer. *Breast* 2016; **30**: 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.09.002>.
20. **Witz IP.** The tumor microenvironment: the making of a paradigm. *Cancer Microenviron* 2009; **2** (1): 9–17. <https://doi.org/10.1007/s12307-009-0025-8>.
21. **Glabman RA, Choyke PL, Sato N.** Cancer-associated fibroblasts: tumorigenicity and targeting for cancer therapy. *Cancers (Basel)* 2022; **14** (16): 3906. <https://doi.org/10.3390/cancers14163906>.
22. **Nissen NI, Karsdal M, Willumsen N.** Collagens and Cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to Cancer biology. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; **38** (1): 115. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1110-6>.
23. **Jiang Y, Wang B, Li JK, et al.** Collagen fiber features and COL1A1: are they associated with elastic parameters in breast lesions, and can COL1A1 predict axillary lymph node metastasis? *BMC cancer* 2022; **22** (1): 1004. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10092-7>.
24. **Liu J, Shen JX, Wu HT, et al.** Collagen 1A1 (COL1A1) promotes metastasis of breast cancer and is a potential therapeutic target. *Discovery medicine* 2018; **25** (139): 211–223.
25. **Murdocca M, Torino F, Pucci S, et al.** Urine LOX-1 and volatilome as promising tools towards the early detection of renal cancer. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (16): 4213. <https://doi.org/10.3390/cancers13164213>.
26. **Lukianova N, Zadovnyi T, Mushii O, et al.** Evaluation of diagnostic algorithm based on collagen organization parameters for breast tumors. *Exp Oncol* 2022; **44** (4): 281–6. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.19137>.
27. **Lukianova N, Mushii O, Zadovnyi T, Chekhun V.** Development of an algorithm for biomedical image analysis of the spatial organization of collagen in breast cancer tissue of patients with different clinical status. *FEBS Open Bio* 2024; **14** (4): 675–86. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13773>.
28. **Zadovnyi T, Lukianova N, Mushii O, et al.** Benign and malignant prostate neoplasms show different spatial organization of collagen. *Croat Med J* 2023; **64** (6): 413–20. <https://doi.org/10.3325/cmj.2023.64.413>.
29. **Sprague BL, Vacek P M, Mulrow SE.** Collagen organization in relation to ductal carcinoma in situ pathology and outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; **30** (1): 80–8. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0889>.
30. **Bodelon C, Mullooly M, Pfeiffer RM, et al.** Mammary collagen architecture and its association with mammographic density and lesion severity among women undergoing image-guided breast biopsy. *Breast Cancer Res* 2021; **23** (1): 105. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01482-z>.
31. **Brabrand A, Kariuki II, Engström MJ, et al.** Alterations in collagen fibre patterns in breast cancer. A premise for tumour invasiveness? *APMIS* 2015; **123** (1): 1–8. <https://doi.org/10.1111/apm.12298>.
32. **Toprak N, Aras I, Toktaş O, et al.** Assessment of stromal elastin fibers in breast cancer and fibroadenomas: Is There a correlation with ultrasound elastography findings? *Eur J Breast Health* 2022; **18** (2): 134–40. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2022.2021-8-3>.
33. **Lepucki A, Orlińska K, Mielczarek-Palacz A, et al.** The role of extracellular matrix proteins in breast cancer. *J Clin Med* 2022; **11** (5): 1250. <https://doi.org/10.3390/jcm11051250>.
34. **Tan Q, Xu L, Zhang J, et al.** Breast cancer cells interact with tumor-derived extracellular matrix in a molecular subtype-specific manner. *Biomater Adv* 2023; **146**: 213301. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213301>.
35. **Radisky ES, Raeeszadeh Sarmazdeh M, Radisky DC.** Therapeutic potential of matrix metalloproteinase inhibition in breast cancer. *J Cell Biochem* 2017; **118** (11): 3531–48. <https://doi.org/10.1002/jcb.26185>.
36. **Li CJ, Chu PY, Yang GT, Wu MY.** The molecular mechanism of epithelial-mesenchymal transition for breast carcinogenesis. *Biomolecules* 2019; **9** (9): 476. <https://doi.org/10.3390/biom9090476>.
37. **Jiang H, Li H.** Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2021; **21**: 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07860-2>.
38. **Yan J, Chen Y, Luo M, et al.** Chronic stress in solid tumor development: from mechanisms to interventions. *J biomed sci* 2023; **30** (1): 8 <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00903-9>.
39. **Zheng Y, Wang N, Wang S, et al.** Chronic psychological stress promotes breast cancer pre-metastatic niche formation by mobilizing splenic MDSCs via TAM/CXCL1 signaling. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; **42** (1): 129. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02696-z>.
40. **Mittal S, Brown NJ, Hoken I.** The breast tumor microenvironment: role in cancer development, progression and response to therapy. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; **18** (3): 227–43. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1439382>.
41. **Hu D, Li Z, Zheng B, et al.** Cancer-associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Commun (Lond)* 2022; **42** (5): 401–34. <https://doi.org/10.1002/cac2.12291>.
42. **Ozaki Y, Broughton P, Abdollahi H, et al.** Integrating OMICS data and AI for cancer diagnosis and prognosis. *Cancers (Basel)* 2024; **16** (13): 2448. <https://doi.org/10.3390/cancers16132448>.

43. Chekhun V. Modern landscape of innovative technologies in optimizing the quality of life of cancer patients. *Exp Oncol* 2024; **46** (4): 281–8. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.04.281>.
44. Kovács T, Mikó E, Ujlaki G, *et al.* The microbiome as a component of the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; **1225**: 137–153. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6_10.
45. Liu J, Luo F, Wen L, *et al.* Current understanding of microbiomes in cancer metastasis. *Cancers (Basel)* 2023; **15** (6): 1893. <https://doi.org/10.3390/cancers15061893>.
46. Yang L, Li A, Wang Y, Zhang Y. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; **8** (1): 35. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01304-4>.

THE RENAISSANCE OF RESEARCH OF THE MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE TUMOR STROMAL FRAMEWORK IN STRATEGIES FOR ADDRESSING CLINICAL ONCOLOGY CHALLENGES

V.F. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Numerous studies have demonstrated that the stromal framework (SF) of the tumor site is one of the key components and factors in the transformation and aggressive behavior of malignant cells. Through retrospective and prospective analyses, the role of the Ukrainian scientific school of Bohomolets-Kavetsky in the evolution of understanding the role of connective tissue (CT) in the onset and progression of malignant tumors has been elucidated. It has been proven that CT is a complex and multifaceted network of cells and their regulatory factors that form the extracellular matrix, providing communication between various tissue components in shaping the key mechanisms of the body's antitumor resistance. As research has progressed, it has become clear that CT performs both a structural and formative role and protective and metabolic functions. The disorganization of proliferative, cytomorphological, adhesive, and migratory processes is associated with the formation of molecular-biological attributes of the tumor microenvi-

ronment, which plays a dominant role in the progression of cancer. The statement by O.O. Bohomolets that “the fight against cancer must be a fight for healthy connective tissue” acquires new meaning within the modern strategy for solving problems in clinical oncology. The variability of the structural-functional turbulence of the stromal cytoskeleton is largely influenced by the components of the tumor microenvironment microbiome. In the process of metabolic symbiosis of these components, immunoreactive (“hot”) and immunotolerant (“cold”) phenotypes of malignant cells are formed, along with favorable conditions for their further dissemination. The identification of molecular-biological and structural-functional changes in the stromal cytoskeleton of the tumor site may become an innovative platform for the development of novel targeted therapies, which will help solve current problems in clinical oncology.

Keywords: tumor, stromal framework, tumor microenvironment, molecular markers, microbiome, diagnostics, prognosis.

Адреса для листування:

Чехун В.Ф.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: chekhun@onconet.kiev.ua

Одержано: 03.04.2025