

10. Melnychuk, S. D., Morozova, V. S., Khyzhnyak, S. V., Voitsitskiy, V. M. (2012). Pokazniki dikhanny I pfofporylyuvanny mitokhondriy gepatozhitiv shzhyriv za shtuchnogo gipobiosu. *Biologiy tvarin*, 14 (1-2), 155–161.

11. Voitsitskiy, V. M.; Kucherenko, M. Ye. (Ed.) (2006). Radiatsiino-indukovana strukturno-metabolichna modifikatsiy enterotsitiv ta limfoidnih klitins/ Under the editorship of M. Ye. Kucherenko. Kyiv: Ukrphitosotsiotsentr, 245.

12. Khyzhnyak, S. V. (2010). Cellular mechanisms of cadmium toxicity. Kyiv: „LAT&K”, 213.

13. Severin, S. E., Solov'eva, G. A. (Eds.) (1989). *Praktikum po biohimii [Workshop on Biochemistry]*. Moscow: MSU press, 509.

14. Greenberg, C. S., Craddock, P. R. (1982). Rapid single-step membrane protein assay. *Clin. Chem.* 28 (7), 1725–1726.

15. Dobrecov, G. E. (1989). *Fluorescent Probes in the study of cell membranes and lipoproteins*. Moscow: Nauka, 277.

16. Laktovich, Dzh. (1986). *Basic principles of the fluorescence spectroscopy*. Moscow: Mir, 236.

17. Zhimov, V. V., Khyzhnyak, S. V., Voitsitskiy, V. M. (2010). The effects of ultra-low dose β -radiation on the physical properties of human erythrocyte membranes. *International Journal of Radiation Biology*, 86 (6), 499–506. doi: 10.3109/09553001003717167

Дата надходження рукопису 22.09.2015

Мельничук Сергій Дмитрович, доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент УААН, кафедра біохімії тварин, якості і безпеки сільськогосподарської продукції імені академіка М. Ф. Гулого, Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, Україна, 03041

Хижняк Світлана Володимирівна, доктор біологічних наук, професор, провідний науковий співробітник, Українська лабораторія якості і безпеки продукції АПК, Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, Україна, 03041
E-mail: khs2014@ukr.net

Степанова Людмила Іванівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, Лабораторія фізико-хімічної біології ННЦ „Інститут біології”, Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 60, м. Київ, Україна, 01601

Мідик Світлана Миколаївна, кандидат ветеринарних наук, старший науковий співробітник, Українська лабораторія якості і безпеки продукції АПК, Національний університет біоресурсів і природокористування України, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, Україна, 03041

УДК 616-006.04:618.19:615.373

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51365

ВПЛИВ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА ПУХЛИННІ КЛІТИНИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ БЕЗКОНТАКТНОМУ СПІВ-КУЛЬТИВУВАННІ

© О. М. Перепелиціна, О. В. Ястребова, С. В. Безуглий, М. В. Сидоренко

В данній роботі було визначено кінетичні параметри росту пухлинних клітин людини (MCF-7) in vitro при спів-культивуванні з МСКл, оцінено рівень експресії деяких онкогенних маркерів пухлинними клітинами (естрогенового рецептору, рецептору епідермального фактору росту, цитокератинів та E-кадгеріну) під впливом МСКл та проведено порівняльний аналіз вищезазначених параметрів при різних строках культивування в суспензивній та адгезивній фракціях культури

Ключові слова: мезенхімальні стовбурові клітини, естрогеновий рецептор, рецептор ЕФР, цитокератин, E-кадгерин

In the present work were determined the kinetic parameters of the growth of human tumor cells (MCF-7) in vitro when co-cultured with MSCs, estimated levels of expression of some tumor markers by tumorigenic cells (estrogen receptor, EGF receptor, cytokeratin and E-cadherin) under the influence of human MSCs, and conducted a comparative analysis of the above parameters at different stages of cultivation in suspension and adhesion culture fractions

Keywords: mesenchymal stem cells, estrogen receptor, EGFR, cytokeratin, E-cadherin

1. Вступ

Клітинна замісна терапія – направлення в медицині, що використовує здатність стовбурових клітин (зокрема мезенхімальних стовбурових клітин (МСК)) відновлювати тканини і органи людини. По

всьому світу вивчають можливості клітинної терапії і застосовують, для лікування спадкових і набутих хвороб, які до цього часу вважалися невиліковними при традиційних підходах терапії, в тому числі і для раку. Є багато особливостей, які роблять цю нову

стратегію привабливою і можливою. Терапія на основі МСК вже використовується в клінічній практиці. МСК легко наростити і зберігати без будь-якої втрати властивостей – це феномен, який викликав створення багатьох нових біотехнологічних стартапів для лікування пухлинних захворювань. МСК від аутологічних господарів можна безпечно вводити реципієнтам, так як вони не викликають відповіді зі сторони імунної системи. Нарешті, доклінічні дослідження показали ефективність застосування геннореконструйованих МСК, які несуть протипухлинні препарати [1–8].

2. Постановка проблеми

Вивчення фундаментальних механізмів взаємодії пухлинної популяції та клітинного мікрооточення дозволило б висвітлити деякі питання цитології пухлини молочної залози. Розуміння клітинних і молекулярних механізмів взаємодії пухлинних клітин і МСК кісткового мозку людини сприяло б підвищенню ефективності протипухлинної терапії і дозволило б використовувати протипухлинні механізми організму більш повно. Тому метою нашого дослідження було охарактеризувати вплив МСКл на проліферацію, виживаність, рецепторний профіль та здатність до утворення багатоклітинних сфероїдів пухлинними клітинами *in vitro*.

3. Літературний огляд

Стовбурові клітини приймають участь в постійному оновленні тканин організму і підтримують тканинний гомеостаз протягом всього періоду онтогенезу. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) – це плюрипотентні стовбурові клітини дорослого організму, необхідні для забезпечення відновлення тканин господаря, здатні диференціюватися в напрямку ряду соматичних клітинних ліній [9]. До загальних властивостей мезенхімальних стовбурових клітин відносять: здатність до симетричного і асиметричного поділу, високий проліферативний потенціал, здатність до адгезії, фібробластоподібна морфологія, легко індуковане диференціювання [10].

Можливість широкого використання МСК в медицині базується на їх здатності впливати на перебіг запальних процесів в організмі вони секретують ряд факторів, фізіологічний ефект яких полягає у пригніченні запальної реакції та імуносупресії [11–13]. За даними літератури мезенхімальні стовбурові клітини здатні гальмувати ріст пухлинної популяції та «нормалізувати» фенотип пухлинних клітин. Загальновизнана тісна взаємодія пухлинних клітин і клітин організму за допомогою гуморальних сигналів – цитокінів та хемокінів [14, 15]. Клітини раку, в свою чергу, експресують широкий спектр рецепторів до цих речовин, які регулюють клітинний і гуморальний імунітет і відіграють важливу роль у визначенні напрямку розвитку пухлини [16, 17]. Цю систему злоякісні клітини використовують для паракринного стимулювання і метастазування [18, 19], залучення клітин імунної системи [19]. Вплив цитокінів на клітини здійснюється через різні молекулярні шляхи. Маркерними білками для раку молочної залози

(PM3), що здійснюють передачу гуморальних сигналів в клітину є естрогенові рецептори (EP) і рецептори епідермального фактора росту (p-ЕФР) [20–22]. Рівень експресії EP і p-ЕФР корелює з проліферативною і метастазуючою активністю пухлинних клітин [19, 23–25], а також з чутливістю клітин PM3 до протипухлинних препаратів [16, 26, 27].

4. Матеріали і методи

У якості експериментальної модельної системи було використано лінію пухлинних клітин MCF-7, що походять від аденокарциноми молочної залози людини. Культивування клітин проводилося у повному культуральному середовищі DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, «Sigma», США), що готувалося із додаванням 10 % ембріональної сироватки теляти (ETC, «Sigma», США), 2 mM-глутаміну («Sigma», США) за стандартних умов при 37 °C, 10 % CO₂, 95 % вологості.

Мезенхімальні стовбурові клітини людини (МСКл) було люб'язно надано співробітниками Відділу кріобіохімії Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України у вигляді заморожених у ампулах зразків. Клітини було розморожено за стандартної процедури швидкого нагріву до 37 °C, відмивання від кріопротектора та перенесення до повного поживного середовища. Клітини культивувалися у поживному середовищі IMEM (Iskova Modified Eagle Medium, «Sigma», США) з додаванням 10 % ETC («Sigma», США), при 95 % вологості та 7 % CO₂. Для стимулювання фібробластоподібного росту та запобігання спонтанній остеогенній індукції МСКл до культурального середовища додавали фактор росту фібробластів (FGF-2b) у концентрації 10 нг/мл.

Первісного моношару культура МСК досягла на 8–11 добу культивування. Отримані таким чином активно проліферуючі клітини складали контрольну групу некомітованих мезенхімальних стовбурових клітин. Зміна ростового середовища проводилася кожну 3–4 добу культивування.

Безконтактне спільне культивування пухлинних клітин та МСКл проводили у 6-лункових планшетах з використанням додаткових вставних чарунк (Millicell Hanging cell culture inserts, Millipore). Для культивування використовували повне поживне середовище IMEM («Sigma», США) з 10 % ETC («Sigma», США), за стандартних умов утримування. Заміну половини середовища проводили кожні 2–3 доби. Термін культивування складав 10 діб.

З метою дослідження прямої дії МСКл на проліферацію, виживаність та адгезію клітин злоякісного профілю клітини MCF-7 (лінія аденокарциноми молочної залози людини) були розсажені у лунки 6-лункової пластикової плати та культивувалися спочатку 24 години за нормальних умов (37 °C, 100 % вологості, 7 % CO₂) в повному поживному середовищі IMEM в CO₂-інкубаторі. Після доби культивування до лунок з MCF-7 були додані вставні чарунки та висаджені МСКл. Після цього культуральну плату знову поміщали в CO₂-інкубатор та культивували за нормальних умов.

Через 24 год культивування із першої лунки витягували чарунки. МСК (суспензійні) змивали 2 мл фізіологічного розчину, МСК (адгезивні) знімали з мембрани за допомогою Версен-трипсіну. Потім відбиралося середовище із лунок для підрахунку живих і мертвих клітин MCF-7 в суспензійній фракції та знімали адгезійну фракцію MCF-7 версен-трипсіном. Змиви із кожної проби переносили в окрему центрифужну пробірку та центрифугувалося 7 хв при 7500 обертів/хв. Після цього в кожній пробірці лишали по 0,5 мл середовища. Центрифугат розпіпетовували та проводили підрахунок живих та мертвих клітин у камері Горяєва за допомогою барвника трипанового синього. Об'єми змивів, площу лунок та вставних чарунок брали до уваги при підрахунку кількості адгезивних клітин на cm^2 та кількості суспензійних клітин на мл середовища. Підрахунок повторювали кожен день культивування. Паралельно проводили культивування контрольної групи пухлинних клітин, з підрахунком клітин за аналогічним протоколом. Дані були оброблені статистично у програмі «Статистика 6.0» з використанням коефіцієнта Ст'юдента та представлені у вигляді діаграм. Достовірними вважалися дані з рівнем статистичних відхилень $*p \leq 0,05$; $**p \leq 0,01$.

Для вивчення впливу МСКл на рецепторний профіль клітин гормон-позитивної пухлини молочної залози клітини MCF-7 розсаджували на скельця в лунки 6-лункової плати для культивування. На наступний день до кожної лунки розміщували вставні чарунки та підсаджували МСКл. Після цього клітини культивувалися 8 діб за нормальних умов (37°C , 95 % вологості, 7 % CO_2) в CO_2 -інкубаторі. Заміну половини середовища проводили кожні 2–3 доби.

Для визначення рецепторного профілю пухлинних клітин проводилось імуноцитохімічне забарвлення клітин MCF-7 з використанням наступних антитіл: до естрогенів ER α clone EP1 (№ IR08461, Dako, USA), до рецептору Епідермального фактору росту clone SP9 (№ RPMD020, Diagnostic BioSystem, USA), до цитокератинів clone AE1/AE3 (№ IS053 Dako, USA) clone 503&LP34 (№ PDM 071 Diagnostic BioSystem USA), E-кадгерин clone NCH-38 (Dako, USA). Для візуалізації використовувався набір PolyVue HRP/DAB Detection system (№ PV100D, Diagnostic BioSystem, USA).

Із лунок на шестилунковій платі, на яких культивувалися клітини MCF-7, відбиралося середовище. Після цього скельця із клітинами відмивалися від залишків середовища фосфатним буфером PBS та фіксувалися протягом 5 хв. у 10 % забуференому формаліні. Після відмивання у проточній воді проводили імуноцитохімічне забарвлення за протоколом, рекомендованим для пероксидазної системи детекції PolyVue™.

Після фарбування скельця вивчалися під мікроскопом та фотографувалися. На отриманих мікрофотографіях підраховували щільність клітин (кількість клітин у полі зору). Також підраховували кіль-

кість клітин, яким були характерні підвищена експресія, слабка експресія ER α , а також число клітин, які не експресували ER α . Підрахунок проводився у чотирьох полях зору для досягнення статистично значущої вибірки.

5. Результати та обговорення

Як показали наші дослідження, за результатами підрахунку співвідношення живих та мертвих клітин в контрольних зразках та в присутності МСК, при спів-культивуванні з МСК більш ніж 3 доби відбувається стійке зниження проліфераційного потенціалу пухлинних клітин (рис. 1).



Рис. 1. Щільність адгезійної культури клітин MCF-7 в стандартних умовах культивування (контроль) та при спів-культивуванні з МСКл (співкультивування)

Так, якщо в період 1–3 діб культивування пухлинна культура в контролі приростала на 41 %, то при спів-культивуванні – на 158 %. При подовженні строку культивування спостерігався експоненційний ріст контрольної культури з різким збільшенням кількості живих клітин протягом 4–6 доби. На 7 добу контрольна культура досягала максимальної щільності ($31,6 \cdot 10^4$ клітин/ cm^2), збільшуючись майже в 10 разів, порівняно з 3 добою. Натомість в присутності МСКл кількість пухлинних клітин на 3 добу знижувалася на 27 % та залишалася незмінною протягом 4–6 діб. Максимальної щільності спів-культивована пухлинна культура досягла також на 7 добу. Проте, кількість живих клітин була лише $15,3 \cdot 10^4$ клітин/ cm^2 , тобто в два рази менше. Показово, що кінетика змін кількості мертвих клітин в контролі повторює коливання кількості живих клітин. А при спів-культивуванні кількість мертвих клітин залишалася протягом 7 діб на рівні не більше $3 \cdot 10^2$ клітин/ cm^2 . Це підтверджує гіпотезу про цитостатичний вплив МСК на пухлинну культуру.

Стан суспензійної фракції пухлинної культури має велике значення завдяки особливостям біології пухлинних клітин, а саме, їх здатності до субстрат-незалежного росту, міграції та утворення мікрометастазів. Так, кількість живих клітин в суспензійній фракції контрольних зразків поступово знижувалася протягом всього строку культивування (рис. 2). При цьому максимальна кількість клітин у суспензії відмічена на 2 добу культивування і скла-

дала $11,5 \cdot 10^3$ клітин/мл. Кількість мертвих клітин у контрольних зразках збільшувалася в період з 1 по 6 добу культивування. Одночасно, кількість живих клітин в системі спів-культивування підвищувалась лише з 1 по 2 добу культивування, до $6,3 \cdot 10^3$ клітин/мл, а в подальшому залишалася на рівні $2-3 \cdot 10^3$ клітин/мл. В цих саме межах перебувала кількість мертвих пухлинних клітин в спів-культивованій культурі. Таким чином, отримані результати дозволяють припустити, що МСК здатні гальмувати здатність пухлинних клітин до міграції у суспензії, підвищуючи адгезію пухлинних клітин до субстрату.

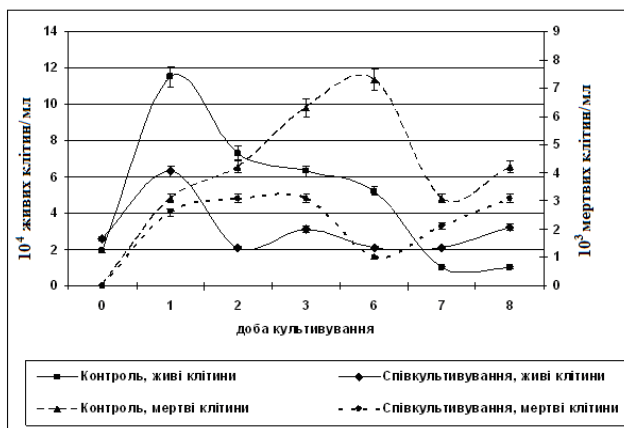


Рис. 2. Щільність суспензійної фракції культури клітин MCF-7 в стандартних умовах культивування (контроль) та при спів-культивуванні з МСКл (співкультивування)

При дослідженні зворотного впливу пухлинних клітин на виживаність, проліферацію та адгезивні якості мезенхімальних стовбурових клітин було визначено співвідношення живих та мертвих клітин у суспензії та адгезії (рис. 3, 4).

Виявилось, що в спільній культурі проліферація МСК не прискорюється. Протягом 6 діб культивування кількість живих МСК в адгезивній фракції зберігалася на рівні $6,3 \cdot 10^3$ клітин/см². Лише на 7–8 добу спостерігалось збільшення щільності МСКл (рис. 3).

В той же час кількість МСК в суспензійній фракції зменшується з $15,6 \cdot 10^3$ клітин/мл у 1 добу до $6,3 \cdot 10^3$ клітин/мл – на 8 добу культивування (рис. 4). Беручи до уваги кількість мертвих клітин в суспензії, ми вважаємо, що відбувається це переважно за рахунок загибелі клітин та, частково, через адгезію клітин до поверхні культурального пластику – на 7–8 добу культивування. Таким чином, за нашими даними,

можна зробити висновок, що пухлинні клітини при спільному культивуванні протягом 7 діб в умовах *in vitro*, не змінюють фібробласто-подібну природу прекомітованих МСКл.

Для визначення онкогенного потенціалу речовин, секретованих МСК у культуральне середовище, пухлинні клітини було інкубовано у к-середовищі протягом 48 годин і забарвлено за допомогою імуноцитохімії. Згідно отриманих даних (табл. 1) кількість Р-ЕФР⁺ клітин збільшується у всіх зразках. При інкубуванні з МСКл відсоток Р-ЕФР⁺ клітин збільшується з 70,1 % (контроль) до 88,3 %.

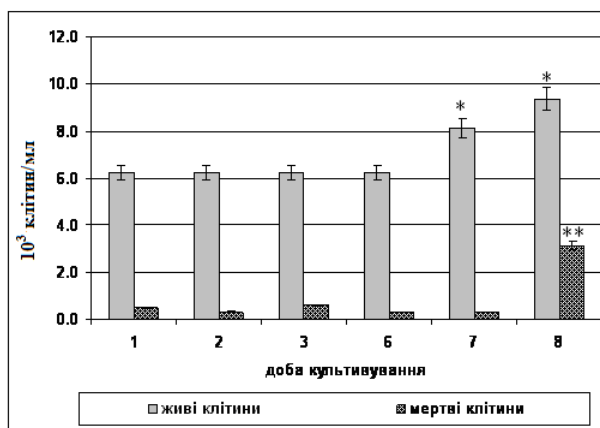


Рис. 3. Співвідношення живих та мертвих МСКл в системі спів культивування з пухлинними клітинами (адгезивна фракція); *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

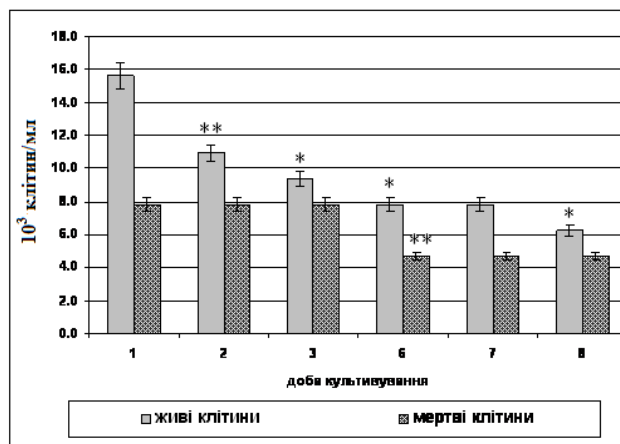


Рис. 4. Співвідношення живих та мертвих МСКл в системі спів культивування з пухлинними клітинами (суспензійна фракція); *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

Таблиця 1

Вплив умов інкубування на експресію Р-ЕФР пухлинними клітинами

Умови інкубування	Р-ЕФР ⁺ клітини		Р-ЕФР ^{+/−} клітини		Р-ЕФР [−] клітини	
	Од.	%	Од.	%	Од.	%
Контроль	126	70,1	27	15	27	14,9
+МСК	176	88,3	4	1,7	20	10

Згідно даних літератури, ключова роль в набутті клітинами властивостей злоякісності відводиться ростовим факторам і в першу чергу трансформованим факторам росту та їх рецепторам. Можна виділити наступні механізми активації Р-ЕФР-залежних сигнальних шляхів в пухлинних клітинах [28–30]: надлишкова продукція факторів росту, гетеродимеризація рецептора, гіперекспресія Р-ЕФР, мутація РЕФР, і як наслідок, його підвищена активність за відсутності факторів росту.

Посилення імунозабарвлення Р-ЕФР може бути пов'язаним з гетеродимеризацією рецептору. Інтенсивність сигналу, ініційованого зв'язуванням фактору росту з рецептором, визначається лігандом та типом димеризації рецептора. Попередньо було показано, що гомодимери, утворення яких ініціюється зв'язуванням ЕФР з ErbB1 піддаються швидкій деградації, в той час як гомодимери утворені за допомогою зв'язування ТФР- α з ErbB1, піддаються рециклізації. Це в свою чергу, призводить до посилення сигналу, ініційованого ТФР- α . На етапі взаємодії з факторами росту існує можливість не тільки гомодимеризації РЕФР, тобто утворення двох ідентичних рецепторів РЕФР зв'язаних одним лігандом, але можлива і гетеродимеризація РЕФР з іншими представниками родини ErbB. Гетеродимеризація являється більш ефективною чим гомодимеризація, перевага в утворенні димерів надається ErbB2. Власних лігандів до ErbB2 не виявлено, про те показано, що він характеризується високою тирозинкіназою активністю і являється важливим учасником процесу гетеродимеризації рецепторів. Гетеродимери ErbB1 із будь яким із типів рецепторів сприяють його рециклізації, що в свою чергу, призводить до посилення сигналу [30]. Утворення гетеродимера призводить до значного посилення внутріклітинних сигнальних імпульсів. В результаті всіх цих взаємодій активована тирозинкіназа через спеціальні білки запускає цілий каскад внутріклітинних процесів, передаючи імпульс до ядра клітини і, таким чином, ініціює клітинну проліферацію і ряд інших біологічних ефектів, відповідальних за пухлинну прогресію: адгезію та інвазію трансформованих клітин, включення протиапоптозних механізмів.

Таким чином Р-ЕФР – являється унікальним рецептором-диспетчером, оскільки не взаємодіючи ні з одним із відомих факторів росту, активуючих споріднені рецептори, він являється ключовою ланкою передачі мітогенних сигналів всіх ЕФР-подібних пептидів, так як найбільш активними димерами являються комплекси, включаючи саме цей рецептор.

Рецептор до естрогену (ER) – це білок, який зв'язується з естрогеном, що проникає в клітину. Комплекс білка з гормоном функціонує як транс-

рипційні фактор, який включає гени, відповідальні за поділ клітини [31]. Естроген активує естрогеновий рецептор (ER), який знаходиться в цитоплазмі клітини у неактивному стані. Взаємодія гормону з рецептором активує останній і сприяє його проникненню в ядро. Потрапивши в ядро, цей комплекс стимулює експресію так званих естроген-залежних генів (ERE- estrogen responsible elements). До них, перш за все, відносяться рецептор до епідермального фактору росту (EGF-R), фактор росту кератиноцитів (KGF), циклін-залежні кінази (CDK), фактор росту ендотелію судин (VEGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF) і безліч інших білків. Всі ці білки підвищують чутливість клітин молочної залози до факторів, що індукують гіперпластичні процеси.

В даний час пропонуються три можливих механізми проліферативної дії естрогенів на молочну залозу:

- пряма стимуляція клітинної проліферації за рахунок взаємодії естрадіолу, пов'язаного з естрогеновим рецептором з ядерної ДНК;

- непрямий механізм – за рахунок індукції синтезу факторів росту, що діють на епітелій молочної залози аутокринно або паракринно;

- стимуляція клітинного росту за рахунок негативного зворотного зв'язку, відповідно до якої естрогени нівелюють ефекти інгібуючих факторів росту [32]. Тому дуже важливим фактором, який визначає напрям розвитку пухлинного процесу та успіх протипухлинної терапії є рівень експресії естрогенового рецептору.

Згідно отриманих в ході роботи даних (табл. 2) МСКл збільшують кількість ER⁺ клітин та ER⁺ клітин. Так експресія естрогенового рецептору пухлинними клітинами збільшуються з 35 % у контролі до 42,8 %, в той час як кількість ER-клітин не зменшується (табл. 2).

Таким чином інкубування з МСКл стимулює пухлинні клітини до більш вираженого появлення секреторної активності в залежності від стану геному клітини.

Результати є досить контроверсійними з точки зору протипухлинної терапії, оскільки радикальне зниження кількості клітин, що експресують естрогеновий рецептор до показника нижче 5 % робить пухлинну популяцію гормон-незалежною та погіршує прогноз перебігу захворювання. В той же час, підвищена експресія естрогенового рецептору окремими клітинами, або якщо клітинна популяція складається з понад 70 % естроген-позитивних клітин, проліферацію такої популяції майже неможливо стримати протипухлинними лікарськими засобами без тяжких побічних ефектів.

Таблиця 2

Вплив умов інкубування на експресію естрогенового рецептору пухлинними клітинами.

Умови інкубування	ER ⁺ клітини		ER ^{+/−} клітини		ER [−] клітини	
	Од.	%	Од.	%	Од.	%
Контроль	53	35,3	60	40	37	24,7
+МСК	77	42,8	64	35,6	39	21,7

Цитокератини – білки, з яких складаються внутрішньоклітинні проміжні філаменти цитоскелету епітеліальних клітин. Цитокератини – це складна родина поліпептидів, які експресуються в різних комбінаціях в різних типах епітеліальних клітин. Як правило, вони утворюють гетеродимери, які складаються із одного кислого і одного основного кератину. Велика кількість цитокінів пояснюється їхньою високою тканинною специфічністю. Така специфічність часто використовується для визначення походження ракових клітин. Антитіла до підтипів цитокератинів можуть використовуватися для визначення епітеліального походження метастатичної карциноми невідомої первинної локалізації. Визначення вмісту цитокератинів в сироватці чи сечі пацієнта дозволяє

проводити ранню діагностику і моніторинг перебігу захворювання, дає можливість передбачити розвиток метастазів раніше, ніж це стане можливим за допомогою звичайних методів, і є надійним показником ефективного лікування хвороби і основою для раннього прийняття рішення.

Одночасно цитокератини, є показниками диференціації клітин епітеліального походження, на протигагу до віментину – також протеїну клітинного скелету, синтез якого суттєво підвищується при диференціації клітин (табл. 1).

Антитіла до цитокератинів Пан – це коктейль із двох різних клонів: 5D3 і LP34. Ці антитіла виявляють 5, 6, 8 і 18 цитокератини, які є маркерами сквамозних карцином (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив умов інкубування на експресію цитокератинів Пан (5, 6, 8 і 18) пухлинними клітинами

Умови інкубування	Пан ⁺ клітини		Пан ^{+/-} клітини		Пан ⁻ клітини	
	Од.	%	Од.	%	Од.	%
Контроль	150	100	0	0	0	0
+МСК	120	100	0	0	0	0

Кальцій-залежні адгезивні молекули, або кадхерини, опосередковують клітинну адгезію лише за наявності іонів кальцію. Родина кадхеринів – це структурно подібні молекули, які складаються із 723–748 амінокислотних залишків. Ступінь гомології між кадхеринами із різноманітних тканин і зразків досягає 50–60 %.

Е-кадхерин – представник родини трансмембранних глікопротеїнів, що здійснює адгезивні міжклітинні контакти типу “зони злипання”. Цей протеїн був знайдений в епітеліальних клітинах і відомий також як увоморулін, клітинна молекула адгезії (СAM 120/80 або L-СAM). Е-кадхерин зазвичай знаходиться в адгезивних поясах зрілих епітеліальних клітин, де він об’єднує кортикальні актинові цитоскелети тих клітин, які він утримує разом. Для клітин лінії MCF-7 характерна знижена адгезія до субстрату та здатність легко відкріплюватися та переходити у суспензію, що і продемонструвало низький рівень експресії Е-кадхерину (табл. 2). Е-кадхерин також є першим кадхерином, що експресується в

ході ембріонального розвитку: він приймає участь у важливому морфологічному процесі – компактизації, яка відбувається на восьми клітинній стадії розвитку ссавців. Е-кадхерин відіграє також центральні ролі і на більш пізніх стадіях розвитку, так як його поява і зникнення корелюють із основними морфологічними подіями, в ході яких тканини відділяються одна від одної. Внутрішньоклітинний домен Е-кадхерину зв’язується з рядом білків, в першу чергу, з β-катеніном. У цьому випадку відбувається перемикання функцій β-катеніну: він перестає працювати в якості транскрипційного фактору, а взаємодіє з актиновими філаментами і приймає участь в регуляції реорганізації цитоскелету. Нестача Е-кадхерину призводить до вивільнення і транслокації в ядро β-катеніну, який активує транскрипцію цілого ряду генів, які залучені в контроль клітинної проліферації і адгезії. Зниження кількості Е-кадхерину описано для багатьох типів карцином, є несприятливим прогностичним фактором і відбувається переважно на транскрипційному рівні [33].

Таблиця 4

Вплив умов інкубування на експресію Е-кадхерину пухлинними клітинами

Умови інкубування	Е-кадхерину ⁺ клітини		Е-кадхерину ^{+/-} клітини		Е-кадхерину ⁻ клітини	
	Од.	%	Од.	%	Од.	%
Контроль	92	46,0	20	10	88	44
+МСК	29	13,8	97	46,2	84	40

За нашими результатами відсоток клітини, що експресують Е-кадхерин, після інкубування з МСКЛ знижується на 32 % (табл. 6). Мала кількість Е-кадхерин⁺ клітин свідчить про здатність пухлинних клітин до інвазії та метастазування. Зниження експресії Е-кадхерину при інкубуванні у К-середовищі від МСК та IFN α2β свідчить про пластичність пухлинних клітин, здатних змінювати фенотипові ознаки під впливом умов мікрооточення. На сьогодні загальноприйнято, що Е-кадхерин – головний супресор

інвазії епітеліальних пухлин. Єдина мутація гену Е-кадхерину може призводити до переходу від аденоми до карциноми. Експресія екзогенного Е-кадхерину в клітинах трансформованих епітеліальних ліній значно знижує їхній інвазивний потенціал і відновлює нормальний фенотип [33]. Підвищена активність рецепторних тирозинкіназ, що є характерною для багатьох пухлин, може знижуватися за рахунок зв’язування рецепторів факторів росту з позаклітинним доменом Е-кадхерину.

7. Висновки

Отримані нами дані мають як наукову так і практичну значимість. З наукової точки зору було досліджено фундаментальні механізми взаємодії пухлинної популяції та клітинного мікрооточення. При безконтактному спів культивуванні месенджерями тут виступають гуморальні сигнали (інтерлейкіни, цитокіни, фактори росту), а посередниками – рецептори пухлинних клітин, які в свою чергу запускають каскад проліфераційних, адгезивних та міграційних процесів.

Література

1. Иванюк, Д. И. Механизмы иммуномодулирующего действия мезенхимальных стволовых клеток [Текст] / Д. И. Иванюк, В. В. Турчин, А. Г. Попандопула и др. // Клеточная трансплантатология и тканевая инженерия. – 2011. – № 2. – С. 27–33.
2. Калинина, Н. И. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей [Текст] / Д. И. Иванюк, В. Ю. Сысоева, К. А. Рубина и др. // Acta Naturae. – 2010. – № 4 (11). – С. 32–39.
3. Лисяный, Н. И. Мезенхимальные стволовые клетки и канцерогенез [Текст] / Н. И. Лисяный // Онкология. – 2013. – № 1. – С. 4–8.
4. Betancourt, A. M. The Role of Mesenchymal Stem Cells in the Tumor Microenvironment [Text] / A. M. Betancourt, R. S. Waterman. – Tumor Microenvironment and Myelomonocytic Cells. – New Orleans, Louisiana, USA, 2012. – 298 p. doi: 10.5772/31933
5. Gomes, C. The dual role of mesenchymal stem cells in tumor progression [Text] / C. Gomes // Stem Cell Research & Therapy. – 2013. – Vol. 4, Issue 42. – P. 1206-1217. doi: 10.1186/scrt189
6. Kéramidas, M. The dual effect of mesenchymal stem cells on tumour growth and tumour angiogenesis [Text] / M. Kéramidas, F. Fraipont, A. Karageorgis et. al // Stem Cell Research & Therapy. – 2013. – Vol. 2, Issue 41. – P. 41. doi: 10.1186/scrt195
7. Zheng, P.-X. Impact of mesenchymal stem cells on the proliferation, invasion and biological behaviors of hepatocellular carcinoma cells [Text] / P.-X. Zheng, H. Zhou, J.-M. Tan // Chinese Journal of Tissue Engineering Research. – 2013. – Vol. 17, Issue 36. – P. 6521–6526.
8. Zwaginga, J. J. Stem cell-derived angiogenic/vasculogenic cells: possible therapies for tissue repair and tissue engineering [Text] / J. J. Zwaginga, P. Doevendas // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2003. – Vol. 30, Issue 11. – P. 900–908. doi: 10.1046/j.1440-1681.2003.03931.x
9. Chamberlain, G. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: Their Phenotype, Differentiation Capacity, Immunological Features, and Potential for Homing [Text] / G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton, J. Middleton // Stem Cells. – 2007. – Vol. 25, Issue 11. – P. 2739–2749. doi: 10.1634/stemcells.2007-0197
10. Krampera, M. Regenerative and immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells [Text] / M. Krampera, A. Pasini, G. Pizzolo, L. Cosmi, S. Romagnani, F. Annunziato // Current Opinion in Pharmacology. – 2006. – Vol. 6, Issue 4. – P. 435–441. doi: 10.1016/j.coph.2006.02.008
11. Toubai, T. Mesenchymal stem cells for treatment and prevention of Graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation [Text] / T. Toubai, S. Paczesny, Y. Shono, J. Tanaka, K. Lowler, C. Malter et. al. // Current Stem cell research and therapy. – 2009. – Vol. 4, Issue 4. – P. 252–259. doi: 10.2174/157488809789649269
12. Ferrantini, M. F. Interferon-alpha and cancer: mechanisms of action and new perspectives of clinical use [Text] / M. Ferrantini, I. Capone, F. Belardelli // Biochimie. – 2007. – Vol. 89, Issue 6-7. – P. 884–893. doi: 10.1016/j.biochi.2007.04.006
13. Rizza, P. Recent advances on the immunomodulatory effects of IFN- α : implications for cancer immunotherapy and autoimmunity [Text] / P. Rizza, F. Moretti, F. Belardelli // Autoimmunity. – 2010. – Vol. 43, Issue 3. – P. 204–209. doi: 10.3109/08916930903510880
14. Суздальцева, Ю. Г. Влияние мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на активацию лимфоцитов периферической крови in vitro [Текст] / Ю. Г. Суздальцева, Ю. П. Рубцов // Стволовые клетки и регенеративная медицина. – 2011. – № 4. – С. 73–74.
15. Kinnaird, T. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms [Text] / T. Kinnaird, E. Stabile, M. S. Burnett, C. W. Lee, S. Barr, S. Fuchs, S. E. Epstein // Circulation Research. – 2004. – Vol. 94, Issue 5. – P. 678–685. doi: 10.1161/01.res.0000118601.37875.ac
16. Плотников, Е. Ю. Стволовые клетки в регенеративной терапии сердечных заболеваний: роль межклеточных взаимодействий [Текст] / Е. Ю. Плотников, Д. Б. Зоров, Г. Т. Сухих // Клеточная трансплантатология и тканевая инженерия. – 2009. – № 1. – С. 43–49.
17. Bernardo, M. E. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms [Text] / M. E. Bernardo, N. Zaffaroni, F. Novara, A. M. Cometa, M. A. Avanzini, A. Moretta et. al // Cancer Research. – 2007. – Vol. 67, Issue 19. – P. 9142–9149. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-4690
18. Han, X. Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells [Text] / X. Han, X. Meng, Z. Yin, A. Rogers, J. Zhong, P. Rillema, et. al // Cell Cycle. – 2009. – Vol. 8, Issue 4. – P. 606–610. doi: 10.4161/cc.8.4.7731
19. Hida, N. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells [Text] / N. Hida, N. Nishiyama, S. Miyoshi, S. Kira, K. Segawa, T. Uyama et. al. // Stem Cells. – 2008. – Vol. 26, Issue 7. – P. 1695–1704. doi: 10.1634/stemcells.2007-0826
20. Motaln, H. Human mesenchymal stem cells and their use in cell-based therapies [Text] / H. Motaln, C. Schichor, T. Lah // Cancer. – 2010. – Vol. 116, Issue 11. – P. 2519–2530. doi: 10.1002/ncr.25056
21. Salem, K. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status [Text] / K. Salem, C. Thiernemann // Stem Cells. – 2010. – Vol. 28, Issue 3. – P. 585–596. doi: 10.1002/stem.269
22. Wang, S. Clinical applications of mesenchymal stem cells [Text] / S. Wang, X. Qu, R. C. Zhao // Journal of Hematology & Oncology. – 2012. – Vol. 5, Issue 1. – P. 19. doi: 10.1186/1756-8722-5-19
23. Wolff, E. F. Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model [Text] / E. F. Wolff, X.-B. Gao, K. V. Yao, Z. B. Andrews, H. Du, J. D. Elsworth, H. S. Taylor // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2011. – Vol. 15, Issue 4. – P. 747–755. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01068.x
24. Honoki, K. Cancer Stem Cell Nich: Stem cells in tumor microenvironment [Text] / K. Honoki, H. Fujii // Cancer stem cells-the cutting edge. – 2011. – Vol. 10, Issue 121. –

P. 189–203.

25. On claims of order of conducting preclinical study of medications and examinations of materials of preclinical study of medications: Order of Ministry of Health of Ukraine [Electronic resource]. – 2009. – № 944. – Available at: <http://zakon.Rada.Gov.Ua/clibin/laws/mains.cgi?nreg=z0053-10/>

26. Thomas, C. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy [Text] / C. Thomas, J.-A. Gustafsson // *Nature Reviews Cancer*. – 2011. – Vol. 11, Issue 8. – P. 597–608. doi: 10.1038/nrc3093

27. Jazieh, A. R. Phase I clinical trial of tamoxifen and interferon alpha in the treatment of solid tumors [Text] / A. R. Jazieh, M. J. Kyasa, L. Hutchins // *Journ. Appl. Res.* – 2004. – Vol. 4. – P. 464–469.

28. Suo, Z. The expression of EGFR family ligands in breast carcinomas [Text] / Z. Suo, B. Risberg, M. G. Karlsson, K. Villman, E. Skovlund, J. M. Nesland // *International Journal of Surgical Pathology*. – 2002. – Vol. 10, Issue 2. – P. 91–99. doi: 10.1177/106689690201000202

29. Lewis-Wambi, J. S. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? [Text] / J. S. Lewis-Wambi, V. C. Jordan // *Breast Cancer Research*. – 2009. – Vol. 11, Issue 3. – P. 206. doi: 10.1186/bcr2255

30. Woodburn, J. R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy [Text] / J. R. Woodburn // *Pharmacology & Therapeutics*. – 1999. – Vol. 82, Issue 2-3. – P. 241–250. doi: 10.1016/s0163-7258(98)00045-x

31. Roy, S. S. Role of estrogen receptor signaling in breast cancer metastasis [Text] / S. S. Roy, R. K. Vadlamudi // *International Journal of Breast Cancer*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–8. doi: 10.1155/2012/654698

32. Thomas, C. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy [Text] / C. Thomas, J.-A. Gustafsson // *Nature Reviews Cancer*. – 2011. – Vol. 11, Issue 8. – P. 597–608. doi: 10.1038/nrc3093

33. Cavallaro, U. Cadherins and the tumour progression: is it all in a switch? [Text] / U. Cavallaro, B. Schaffhauser, G. Christofori // *Cancer Letters*. – 2002. – Vol. 176, Issue 2. – P. 123–128. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00759-5

References

1. Ivaniyk, D. I., Turchin, V. V., Popandopyla, A. G. et al. (2011). Mehanizmu immunomoduliryyshchego deystvia mesenhimalnuh stvolovuh kletok [The mechanisms of immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells]. *Transplantologiya Cell and Tissue Engineering*, 2, 27–33.

2. Kalinina, N. I., Susoeva, E. Yu., Rubina, K. A. et al. (2010). Mesenhimalnue stvolovue kletki v processah rosta i reparacii tkaney [Mesenchymal stem cells in the growth and repair of tissues]. *Acta Naturae*, 4 (11), 32–39.

3. Lusianuy, N. I. (2013). Mesenhimalnue stvolovue kletki i cancerogenez [mesenchymal stem cells and carcinogenesis]. *Oncology*, 1, 4–8.

4. Betancourt, A. M., Waterman, R. S. (2012). The Role of Mesenchymal Stem Cells in the Tumor Microenvironment. *Tumor Microenvironment and Myelomonocytic Cells*. New Orleans, Louisiana, USA, 298. doi: 10.5772/31933

5. Gomes C. (2013). The dual role of mesenchymal stem cells in tumor progression. *Stem Cell Research & Therapy*, 4 (42), 1206–1217. doi: 10.1186/scrt189

6. Kéramidas, M., de Fraipont, F., Karageorgis, A. et al. (2013). The dual effect of mscs on tumour growth and tumour angiogenesis. *Stem Cell Research & Therapy*, 4 (2), 41. doi: 10.1186/scrt195

7. Zheng, P.-X., Zhou, H., Tan, J.-M. (2013). Impact of mesenchymal stem cells on the proliferation, invasion and biological behaviors of hepatocellular carcinoma cells. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 17 (36), 6521–6526.

8. Zwaginga, J., Doevendans, P. (2003). Stem cell-derived angiogenic/vasculogenic cells: Possible therapies for tissue repair and tissue engineering. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 30 (11), 900–908. doi: 10.1046/j.1440-1681.2003.03931.x

9. Chamberlain, G., Fox, J., Ashton, B., Middleton, J. (2007). Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: Their Phenotype, Differentiation Capacity, Immunological Features, and Potential for Homing. *Stem Cells*, 25 (11), 2739–2749. doi: 10.1634/stemcells.2007-0197

10. Krampera, M., Pasini, A., Pizzolo, G., Cosmi, L., Romagnani, S., Annunziato, F. (2006). Regenerative and immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells. *Current Opinion in Pharmacology*, 6 (4), 435–441. doi: 10.1016/j.coph.2006.02.008

11. Toubai, T., Paczesny, S., Shono, Y., Tanaka, J., Lowler, K., Malter, C. et al (2009). Mesenchymal Stem Cells for Treatment and Prevention of Graft-Versus- Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 4 (4), 252–259. doi: 10.2174/157488809789649269

12. Ferrantini, M., Capone, I., Belardelli, F. (2007). Interferon- α and cancer: Mechanisms of action and new perspectives of clinical use. *Biochimie*, 89 (6-7), 884–893. doi: 10.1016/j.biochi.2007.04.006

13. Rizza, P., Moretta, F., Belardelli, F. (2010). Recent advances on the immunomodulatory effects of IFN- α : Implications for cancer immunotherapy and autoimmunity. *Autoimmunity*, 43 (3), 204–209. doi: 10.3109/089169309-03510880

14. Suzdaltseva, Yu. G., Rubtsov, Yu. P. (2011). Vliyanee mesenhimalnuh stvolovuh kletok zshorovoy tkani na aktivatsiyu limfocitov perefericheskoy krovi in vitro [Influence of mesenchymal stem cells of adipose tissue on the activation of peripheral blood lymphocytes in vitro]. *Stem cells and regenerative medicine*, 4, 73–74.

15. Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, M. S., Lee, C. W., Barr, S., Fuchs, S., Epstein, S. E. (2004). Marrow-Derived Stromal Cells Express Genes Encoding a Broad Spectrum of Arteriogenic Cytokines and Promote In Vitro and In Vivo Arteriogenesis Through Paracrine Mechanisms. *Circulation Research*, 94 (5), 678–685. doi: 10.1161/01.res.0000118601.37875.ac

16. Plotnicov, E. Yu., Zorov, D. B., Suhii, G. T. (2009). Stvolovue kletki v regenerativnoy terapii serdechnuh zabovaniy: rol' mezshkletechnuch vzaimodeystviy [Stem cells in regenerative therapy for heart disease: the role of cell-cell interactions]. *Stem cells and regenerative medicine*, 1, 43–49.

17. Bernardo, M. E., Zaffaroni, N., Novara, F., Cometa, A. M., Avanzini, M. A., Moretta, A. et al (2007). Human Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells Do Not Undergo Transformation after Long-term In vitro Culture and Do Not Exhibit Telomere Maintenance Mechanisms. *Cancer Research*, 67 (19), 9142–9149. doi: 10.1158/0008-5472.can-06-4690

18. Han, X., Meng, X., Yin, Z., Rogers, A., Zhong, J., Rillema, P. et al (2009). Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells. *Cell Cycle*, 8 (4), 606–610. doi: 10.4161/cc.8.4.7731

19. Hida, N., Nishiyama, N., Miyoshi, S., Kira, S., Segawa, K., Uyama, T. et al (2008). Novel Cardiac Precursor-Like Cells from Human Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Cells. *Stem Cells*, 26 (7), 1695–1704. doi: 10.1634/stemcells.2007-0826

20. Motaln, H., Schichor, C., Lah, T. T. (2010). Human mesenchymal stem cells and their use in cell-based therapies. *Cancer*, 116 (11), 2519–2530. doi: 10.1002/cncr.25056
21. Salem, K., Thiernemann, C. (2010). Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells*, 28 (3), 585–596. doi: 10.1002/stem.269
22. Wang, S., Qu, X., Zhao, R. (2012). Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Journal of Hematology & Oncology*, 5 (1), 19. doi: 10.1186/1756-8722-5-19
23. Wolff, E. F., Gao, X.-B., Yao, K. V., Andrews, Z. B., Du, H., Elsworth, J. D., Taylor, H. S. (2011). Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15 (4), 747–755. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01068.x
24. Honoki, K. (2011). Cancer Stem Cell Nich: Stem cells in tumor microenvironment. *Cancer stem cells-the cutting edge*, 10 (121), 189–203.
25. On claims of order of conducting preclinical study of medications and examinations of materials of preclinical study of medications: Order of Ministry of Health of Ukraine (2009)., 944. Available at: <http://zakon.Rada.Gov.Ua/clibin/laws/mains.cgi?nreg=z0053-10/>
26. Thomas, C., Gustafsson, J.-Å. (2011). The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*, 11 (8), 597–608. doi: 10.1038/nrc3093
27. Jazieh, A. R., Kyasa, M. J., Hutchins, L. (2004). Phase I clinical trial of tamoxifen and interferon alpha in the treatment of solid tumors. *Journ. Appl. Res.*, 4, 464–469.
28. Suo, Z., Risberg, B., Karlsson, M. G., Villman, K., Skovlund, E., Nesland, J. M. (2002). The Expression of EGFR Family Ligands in Breast Carcinomas. *International Journal of Surgical Pathology*, 10 (2), 91–99. doi: 10.1177/106689690-201000202
29. Lewis-Wambi, J. S., Jordan, V. C. (2009). Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? *Breast Cancer Research*, 11 (3), 206. doi: 10.1186/bcr2255
30. Woodburn, J. (1999). The Epidermal Growth Factor Receptor and Its Inhibition in Cancer Therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 82 (2-3), 241–250. doi: 10.1016/s0163-7258(98)00045-x
31. Saha Roy, S., Vadlamudi, R. K. (2012). Role of Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer Metastasis. *International Journal of Breast Cancer*, 2012, 1–8. doi: 10.1155/2012/654698
32. Thomas, C., Gustafsson, J.-Å. (2011). The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*, 11 (8), 597–608. doi: 10.1038/nrc3093
33. Cavallaro, U., Schaffhauser, B., Christofori, G. (2002). Cadherins and the tumour progression: is it all in a switch? *Cancer Letters*, 176 (2), 123–128. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00759-5

Рекомендовано до публікації д-р біол. наук Бородай Н. В.
Дата надходження рукопису 23.09.2015

Перепелиціна Олена Михайлівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, Лабораторія морфогенетичних факторів мікрооточення, ДУ “Відділення біотехнічних проблем діагностики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України”, пр. Науки, 42/1, м. Київ, Україна, 03028

Ястребова Олена Вікторівна, кандидат біологічних наук, науковий співробітник, Лабораторія морфогенетичних факторів мікрооточення, ДУ “Відділення біотехнічних проблем діагностики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України”, пр. Науки, 42/1, м. Київ, Україна, 03028
E-mail: howk76@mail.ru

Безуглий Сергій Васильович, кандидат біологічних наук, молодший науковий співробітник, Лабораторія діагностики стану системи морфогенезу, ДУ “Відділення біотехнічних проблем діагностики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України”, пр. Науки 42/1, м. Київ, Україна, 03028

Сидоренко Михайло Васильович, кандидат медичних наук, завідувач лабораторією, Лабораторія діагностики стану системи морфогенезу, ДУ “Відділення біотехнічних проблем діагностики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України”, пр. Науки, 42/1, м. Київ, Україна, 03028

УДК 581.9 (471.34) (045) + 631.10 (09) (045)
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52005

«СИЛЫ БЫСТРОГО РЕАГИРОВАНИЯ» РАСТИТЕЛЬНОГО МИРА

© В. В. Туганаев, Н. Р. Веселкова

*«Силы быстрого реагирования» растительного мира – это эксплеренты, обладающие высокой продуктивностью и слабой конкурентноспособностью. Их природно-функциональное предназначение – в оперативном порядке заселять нарушенные земли, тем самым препятствовать нарушению гомеостаза биосферы. В геологической истории нарушенные земли всегда имели место. Особенно большие площади они занимают в настоящее время. Рассматривая историческую судьбу *Dactylis glomerata* L. авторы предлагают выделить особую группу антропохоров, названную ими «медиефиты»*

Ключевые слова: эксплеренты, антропохоры, плейстоцен, адвентивные растения, медиефиты, археофиты, неофиты, кенофиты