

И.В. МАЙБОРОДИН<sup>1</sup>, С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ<sup>2</sup>, А.Е. КОЗЯКОВ<sup>2</sup>,  
Е.В. БАБАЯНЦ<sup>2</sup>, А.П. КУЛИДЖАНЫЯН<sup>2</sup>

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО АНГИОГЕНЕЗА, КАК ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ФАКТОРА РАЗВИТИЯ РАКА

ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, г. Новосибирск<sup>1</sup>,  
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>  
Российская Федерация

**Цель.** Изучить данные научной литературы, посвященные опухолевому ангиогенезу и особенностям васкуляризации злокачественных новообразований.

**Материал и методы.** Проведен анализ около 50 зарубежных литературных источников.

**Результаты.** Многочисленные и часто противоречивые результаты исследований указывают на то, что васкуляризация злокачественных опухолей может являться независимым прогностическим фактором прогрессии рака, его инвазии, развития местных и отдаленных метастазов. Также достаточно много публикаций, ставящих под сомнение значимость ангиогенеза в опухоли, как предиктора дальнейшего развития рака. Следует отметить наличие сомнительных сообщений, содержащих статистически недостоверные данные, а также с неправильной трактовкой полученных результатов. Вместе с этим найдено только несколько работ, косвенно посвященных ангиогенезу в отдаленных органах и тканях.

**Заключение.** Изменения васкуляризации опухоли происходят при воздействии различных факторов и релизов, продуцируемых как самими раковыми клетками, так и окружающими тканями при их гипоксии. Все эти цитокины и, частично, клеточные элементы диссеминируются по всему организму и должны также проявить в отдаленных органах и тканях свое про- и антиангиогенное действие. В связи с этим является целесообразным изучение ангиогенеза в отдаленных от опухолевого узла местах, определение и уточнение предикторов интенсивности прогрессирования рака и развития метастазов, эффективность проводимого лечения и перспективы развития рецидивов. Не исключено, что по изменениям васкуляризации, например, кожи, станет возможным предсказание интенсивности ангиогенеза в первичной опухоли и оценка как прогноза основной патологии, так и эффективности проводимого лечения.

*Ключевые слова:* ангиогенез, патология, гипоксия, васкуляризация опухоли, прогностические факторы прогрессирования рака, эффективность лечения, рецидивы

**Objectives.** To study a scientific literature review devoted to tumor-related angiogenesis and peculiarities of malignant tumors vascularization.

**Methods.** The analysis of about 50 foreign literature publications has been carried out.

**Results.** Numerous and often inconsistent results of studies specify that vascularization of malignant tumors can be considered to be an independent prognostic factor of a cancer progression, its invasion, appearance of local and distant metastases. Also there are a lot of publications calling into question a significance of the tumor angiogenesis as a predictor of tumor aggressiveness. The existence of the questionable publications containing statistically doubtful data with the improper interpretation of the received results should be mentioned. Only a few papers indirectly devoted to an angiogenesis in the distant organs and tissues were found.

**Conclusion.** The changes of tumor vascularization happen as a result of influence of various factors and releases produced by both cancerous cells and surrounding tissues at their hypoxia. All these cytokines and, partially, cellular elements are disseminated throughout the whole body and also have to manifest their pro- and antiangiogenic effect in the distant organs and tissues. Therefore, studying of angiogenesis in the places, distant from a tumor node, determination and specification of the predictors of intensity of a cancer progression and appearance of metastases, effectiveness of treatment and prospect of recurrence seems to be expedient. It is not excluded that analyzing vascularization changes, (for example, a skin), the prediction of angiogenesis intensity in the primary tumor and assessment of the main pathology prediction and effectiveness of the treatment will be possible in future.

*Keywords:* angiogenesis, pathology, hypoxia, tumor vascularization, prognostic factors of cancer progression, effectiveness of the treatment, recurrence

Novosti Khirurgii. 2015 May-Jun; Vol 23 (3): 339-347

The Feasibility of Tumor-Related Angiogenesis Study as a Prognostic Factor for Cancer Development

I.V. Maiborodin, S.E. Krasilnikov, A.E. Kozjakov, E.V. Babayants, A.P. Kulidzhanyan

### Введение

Клеточная пролиферация и васкуляризация играют важную роль в метаболизме и функционировании нормальных и опухолевых

тканей. Формирование сосудов в опухоли регулируется целым комплексом различных факторов, продуцируемых как клетками стромы, так и неопластическими клеточными элементами солидных опухолей [1].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что рост опухоли более какого-то определенного размера требует развития кровеносных сосудов, которое может способствовать метастазированию [2]. Более того, ангиогенез в опухоли является необходимым условием для ее роста и метастазирования, в том числе, в лимфатические узлы [2, 3].

#### **Формирование кровеносных сосудов в опухоли, как фактор прогноза**

Значение опухолевого ангиогенеза в качестве предиктора рецидивирования, быстрой прогрессии и метастазирования (в том числе и лимфогенного) продемонстрировано при раке различных локализаций: голова и шея [4], колоректальная область [5, 6, 7], ротовая полость [1], желудок [8, 9], шейка матки [10], яичник [11], легкие [12], пищевод [13], эндометрий [3], гортань [14], щитовидная железа [15], почки [16].

Число микрососудов в регионах самой интенсивной неоваскуляризации, значительно превышающее норму, при агрессивном раке молочной железы может быть независимым показателем метастатического поражения или подмышечных лимфатических узлов или отдаленных органов (или их сочетания) [17, 18].

91 случай инвазивного протокового рака груди был оценен по классификации TNM, гистологическому типу, проценту Ki-67+ клеток и состоянию гормональных рецепторов. Численность опухолевых микрососудов была изучена при 200-кратном увеличении в местах максимальной васкуляризации. Различия в последнем показателе были недостоверны между разными группами пациентов. Однако, когда все случаи были разделены на высоко- и низковаскуляризованные (относительно показателя в 99 сосудов на 0,74 мм<sup>2</sup>), опухоли с более высокой степенью ангиогенеза были менее дифференцированы и чаще имели метастазы в лимфатические узлы [19].

При сравнительном исследовании ангиогенеза с применением моноклональных антител к CD34 при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого была найдена более выраженная васкуляризация аденокарциномы, но это различие было статистически недостоверным. Значимые различия плотности микрососудов при аденокарциноме были найдены в зависимости от наличия или отсутствия нодальных метастазов, чего не было обнаружено при плоскоклеточном раке. Более интенсивное образование сосудов свидетельствует о более значительном риске метастазирования при аденокарциноме легкого [20].

При изучении васкуляризации немелкоклеточного рака легкого также с использованием антител к CD34 было сделано заключение, что возрастание численности микрососудов коррелирует с прогрессированием опухоли и клинической стадией. Связь ангиогенеза с метастазами в лимфатических узлах и другими клиническими и патологическими особенностями статистически недостоверна [21].

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF)) является одним из ангиогенных факторов и служит избирательным митогеном для эндотелиоцитов. При раке желудка обнаружена положительная корреляция экспрессии VEGF с васкуляризацией опухоли и развитием метастазов в лимфатических узлах и печени [22]. Биологическая активность VEGF зависит от присутствия специфических рецепторов на эндотелиальной поверхности. Связывание мембран-специфических рецепторов с VEGF обеспечивает проницаемость, пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов. Это создает необходимые предпосылки для васкуляризации солидных опухолей и возникновения отдаленных метастазов [23].

Возможно, что экспрессия VEGF в опухоли является самым важным предиктором ее прогрессии и метастазирования среди других маркеров ангиогенеза. Высокая активность VEGF и его рецепторов, также как и связанный с этим ангиогенез и лимфангиогенез, могут служить средством предсказания злокачественного потенциала опухоли и появления метастазов в лимфатических узлах при плоскоклеточном раке ротовой полости [24], головы и шеи [4], шейки матки [25], предстательной железы [26].

В ткани рака молочной железы экспрессия VEGF и его рецепторов были более выражены, чем в окружающих тканях. Также активность этого фактора была более значительна у пациентов при поражении лимфатических узлов, но не было отмечено корреляции экспрессии VEGF с размером опухоли, гистологической дифференцировкой и состоянием гормональных рецепторов [27].

Высокие концентрации цитокина VEGF и его растворимых рецепторов в плазме крови женщин при раке груди ответственны за начало процессов развития кровеносных сосудов в опухоли. Содержание VEGF с рецепторами у больных при первичном раке молочной железы было значительно выше, относительно контрольной группы. Это сочеталось с поздними стадиями болезни и наличием метастазов в аксиллярных лимфатических узлах. Также была найдена зависимость между концентрацией

рецепторов и размером опухоли, но эта ассоциация была статистически недостоверной. Уровень VEGF уменьшается после радикальной мастэктомии [23].

Содержание сывороточного VEGF также возрастает у пациентов при раке предстательной железы с метастазами, относительно пациентов без метастазов или здорового контроля [28].

Ассоциация между экспрессией VEGF и кликопатологическими факторами были исследованы у пациентов при цервикальном раке после операции. Количество микрососудов оценивали по данным иммуногистохимии с антителами против VIII фактора. Максимальный уровень экспрессии mRNA VEGF наблюдали при агрессивном раке шейки матки на ранней стадии. За исключением IVb стадии, стадия патологии обратно пропорционально коррелировала с уровнем mRNA VEGF. Не было найдено связи mRNA VEGF с гистологическим типом рака. На стадиях Ib-IIb не было значительных различий экспрессии mRNA VEGF относительно наличия метастазов в лимфатические узлы, глубины инвазии, размера опухоли, вовлечения параметрия или влагалища. Статистически значимая зависимость была отмечена между уровнем mRNA VEGF и плотностью микрососудов. По мнению авторов, полученные результаты являются доказательством, что экспрессия VEGF связана с ангиогенезом при раке шейки матки и играет важную роль в инвазии на ранних стадиях [25].

Однако, в других работах этого авторского коллектива, наоборот, на основании многомерного анализа было показано, что высокое количество микрососудов является независимым прогностическим фактором полного выздоровления при раке шейки матки [29].

Следует обратить внимание на еще одно исследование, посвященное сравнению васкуляризации меланомы без метастазов и с метастазами. Приводятся данные, что в первичном опухолевом узле с метастазами васкуляризация была более интенсивной, относительно случаев без метастазов ( $51,63 \pm 14,95$  против  $24,86 \pm 8,415$ ;  $P < 0,0001$ ). Также сообщается, что пациенты с поражением лимфатических узлов имели статистически достоверно меньшее количество микрососудов, чем больные с отдаленными метастазами ( $42 \pm 3,482$  против  $58,5 \pm 16,4$ ;  $P < 0,05$ ) [30]. Однако при внимательном анализе полученных данных оказалось, что приведенные выше якобы достоверно различающиеся величины значений на самом деле статистически не отличны друг от друга, а значение показателя «Р» значительно

превосходит 0,05.

Постоянно исследуются методы, позволяющие влиять на формирование сосудов в опухоли и которые, вследствие этого, могут служить факторами, определяющими длительность ремиссии и эффективность проводимой терапии.

Супрессия ангиогенеза и лимфангиогенеза приводит к замедлению опухолевого роста и скорости метастазирования. Таким образом, ингибиторы ангиогенеза или факторов, стимулирующих пролиферацию эндотелиоцитов и рост сосудов, в том числе и с анти-VEGF активностью, могут являться перспективными противоопухолевыми препаратами, сдерживающими не только рост опухоли, но и подавляющими лимфогенное метастазирование. Но здесь следует учитывать возможные побочные эффекты и необходимость точной дозировки [2, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 24, 26, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

### **Опухолевый лимфангиогенез**

Формирование лимфатических сосудов, происходящее в опухолевых тканях, также является критическим фактором для развития рака и его прогрессирования. Существует необходимость изучения лимфангиогенеза вместе с ангиогенезом, как прогностического фактора течения патологического процесса [16].

Метастазирование рака молочной железы, в дополнение к гематогенному, включает в себя лимфогенное распространение. Стромальные лимфатические сосуды служат начальными метастатическими путями. На эндотелиоциты лимфатических сосудов могут влиять клеточные элементы рака молочной железы для ускорения развития метастазов. Такой эндотелий в легких и лимфатических узлах может экспрессировать некоторые факторы, непосредственно способствующие распространению опухоли в эти органы. Кроме того, под воздействием опухоли, эндотелиоциты лимфатических сосудов способствуют развитию кровеносных сосудов в этих органах, обеспечивая экстравазацию и колонизацию раковых клеток [35].

Лимфангиогенез очень важен для прогрессирования опухоли и имеет значение, как мишень для противораковой терапии. Лимфангиогенные факторы VEGF-C и VEGF-D продуцируются клетками различных опухолей и играют важную роль в росте лимфатических сосудов и возникновении метастазов в лимфатических узлах [17, 31]. Значительная экспрессия VEGF-C при раке груди коррелирует с ангиогенезом и лимфангиогенезом в опухоли,

вовлечением в процесс лимфатических узлов, распространением самой опухоли и классификацией TNM. Этот фактор является предиктором уменьшения срока жизни пациентов [17]. Использование РНК, подавляющей активность VEGF-C и VEGF-D, может ингибировать метастазирование рака молочной железы в большинство органов, включая легкие и лимфатические узлы, в эксперименте на мышах [31].

### **Проявления опухолевого ангиогенеза в регионарных лимфатических узлах**

Несмотря на многочисленность результатов исследований, посвященных изучению формирования кровеносных и лимфатических сосудов при раке, были найдены только единичные публикации с данными об ангиогенезе в регионарных к опухоли лимфатических узлах. Причем в большинстве таких работ только косвенно отмечается изменения васкуляризации данных органов.

Предварительное введение мышам культуральной среды после выращивания опухолевых клеток ускоряет спонтанное метастазирование рака молочной железы. После инокуляции клеточных элементов рака груди в паховый регион на фоне инъекций среды усиливается метастазирование в легкие, подмышечные и брахиальные лимфатические узлы, по сравнению с животными с такой же опухолью, но без введения среды. Также более часто найдена диссеминация опухолевых клеток по всей брюшной полости, что обычно сопровождается развитием метастазов в других органах. В лимфатических узлах мышей после инъекций среды усилен ангиогенез и лимфангиогенез. Кроме того, в первичной опухоли и легких таких животных обнаружено ускоренное формирование лимфатических сосудов, но без признаков увеличения плотности кровеносных [37].

Мезенхимальные прогениторные стромальные клетки жировой ткани CD45(-)CD34(+)CD31(+)CD13(-)CCRL2(+) могут формировать зрелые эндотелиоциты и капилляры. Стимулирующее действие стромальных клеток в отношении рака груди ограничено в отсутствие CD45(-)CD34(+)CD31(-)CD13(+)CD140b(+) мезенхимальных клеток жировой ткани — предшественников перицитов, являющихся более эффективными для местной прогрессии рака молочной железы, чем зрелые эндотелиоциты. Эндотелиальные клетки, но не предшественники перицитов могут мигрировать в лимфатические узлы, в том числе и в контрлатеральные, где они формируют новые

сосуды. In vitro и in vivo эндотелиоциты более значимы для миграции клеток опухоли и ее метастазирования [38].

При внимательном анализе данных, приведенных еще в 1 статье, возникают определенные сомнения в их трактовке. Так авторы сообщают, что «при изучении показателей васкуляризации первичной опухоли и нодальных метастазов при раке молочной железы было найдено статистически значимо меньшее число сосудов в метастазах ( $24,6 \pm 9$  против  $13,6 \pm 6$ , соответственно;  $P < 0,0001$ )» [39]. Однако, даже на первый взгляд видно, что приведенные значения не различаются со статистической достоверностью и в данном случае значение показателя «Р» явно  $> 0,05$ .

Вместе с этим, в этой же работе авторы приводят действительно ценные данные, что «по результатам регрессивного анализа существует прямая корреляция между числом микрососудов в опухоли и в ее метастазах»; «мигрирующие опухолевые клетки имеют сходные ангиогенные возможности с клетками первичного узла, но некоторые внешние факторы могут уменьшать ангиогенный потенциал в клетках метастазов в лимфатических узлах»; «возможно подавление ангиогенеза в пораженных лимфатических узлах посредством включения иммунных механизмов» [39].

### **Отличия васкуляризации различных отделов опухоли**

С использованием иммуногистохимии (CD34) было проведено сравнение интенсивности опухолевого ангиогенеза при раке молочной железы в строме опухоли, ее паренхиме и в инвазивном фронте. На активно растущем крае опухоли площадь сосудистого эндотелия была выше в 2,15 раза, чем в паренхиме, и в 4,61 раза, относительно стромы. Авторы отмечают, что при отсутствии метастазов в лимфатических узлы во всех исследованных компартментах опухоли имеется небольшое, но постоянное возрастание площади сосудов [18].

Анализировали численность микрососудов и экспрессию VEGF при раке желудка. Васкуляризация края опухоли была значительнее, по сравнению с внутренними областями, независимо от остальных клинико-патологических параметров. Внутренние регионы рака существенно различались по выраженности васкуляризации в зависимости от гистологического типа, глубины инвазии, поражения лимфатических узлов. Изучение VEGF показало выраженные отличия, связанные с гистологическим типом, степенью дифференцирования (только для карцином кишечного типа) и ин-

вазией. При наличии метастазов экспрессия VEGF были выше в первичной опухоли, но без статистически значимых отличий [8].

Есть и другие рекомендации оценивать ангиогенез только на краю опухоли при колоректальном раке [5], раке щитовидной железы [40], раке молочной железы [41], опухолях желудка [8].

Вместе с этим, было показано, что количество микрососудов в плоскоклеточной опухоли гортани было выше, чем в паратуморозных тканях и статистически достоверно было взаимосвязано с наличием метастазов в лимфатических узлах. Не было найдено ассоциации васкуляризации с возрастом пациента, клинической стадией и классификацией патологии, дифференцировкой клеток и анамнезом курения [14].

Выраженность формирования лимфатической сосудистой сети изучали на периферии опухоли и в ее внутренних отделах у пациентов после нефрэктомии при раке почки. Было найдено, что лимфангиогенез внутри опухолевого узла коррелировал с более агрессивным течением заболевания [16].

#### **Результаты исследований, отрицающие взаимосвязь опухолевого ангиогенеза с прогнозом заболевания**

Вместе с приведенными выше многочисленными данными, свидетельствующими о значении изучения опухолевого ангиогенеза для определения прогноза основной патологии, перспектив того или иного метода лечения, примерных сроков появления метастазов в лимфатических узлах и отдаленных органах и других факторов, необходимо отметить наличие целого ряда работ, указывающих на отсутствие взаимосвязи между интенсивностью формирования сосудов в опухоли и клинико-патологическими данными. Следует обратить внимание, что некоторые работы не полностью отвергают целесообразность изучения особенностей васкуляризации опухоли, а уточняют значение ангиогенеза, как предиктора только того или иного проявления рака.

Количество микрососудов различно в разных отделах каждой опухоли молочной железы. Этот показатель не связан со сроком жизни без метастазов или полным выздоровлением, не коррелирует со стадией и размером опухоли, состоянием эстрогеновых рецепторов и выраженностью экспрессии p53 и не может быть использован в качестве прогностического фактора [41].

По результатам статистической обработки других данных было сделано заключение, что

только лимфоваскулярная инвазия рака молочной железы, а не плотность кровеносных сосудов, является независимым прогностическим фактором малой продолжительности жизни пациентов [42].

Мультивариантный анализ показал, что не существует различий в развитии кровеносных сосудов опухоли или экспрессии антигена p53 между опухолями (плоскоклеточный рак миндалин), которые метастазировали, и без метастазов [43].

С использованием иммуногистохимического анализа оценивали развитие кровеносных сосудов и лимфангиогенез при дифференцированном раке щитовидной железы. Средняя плотность CD31-положительных сосудистых структур составляла 327/мм<sup>2</sup> при рецидивах рака, 362/мм<sup>2</sup> при первичных опухолях и 484/мм<sup>2</sup> при аденомах щитовидной железы (P=0,017). Таким образом, злокачественные опухоли щитовидной железы в меньшей степени обладают ангиогенным потенциалом, чем доброкачественные аденомы. Высокая плотность перитуморальных лимфатических сосудов была найдена при рецидивирующих папиллярных раковых образованиях. Значительная кровеносная васкуляризация может быть маркером менее агрессивных опухолей, в то время как высокая лимфатическая васкуляризация — более агрессивных и склонных к рецидивированию [40].

Не найдено данных, что количество сосудов и экспрессия VEGF являются предикторами продолжительности жизни или развития рецидива опухоли у пациентов с резектабельной аденокарциномой предстательной железы [44].

Есть данные, что плотность микрососудов неэффективна по своей сути для прогноза течения гепатоцеллюлярного рака [45].

#### **Новые факторы, влияющие на ангиогенез в опухоли**

И в прошлые годы и в настоящее время ведется поиск новых, неизвестных факторов, прямо или косвенно влияющих на ангиогенез и которые, таким образом, могут служить методом косвенной оценки прогноза основного заболевания и выбором наиболее оптимального метода лечения.

Декорин (decorin) — мультифункциональный небольшой протеогликан экстрацеллюлярного матрикса опухолевой стромы, модулирующий ангиогенез. Этот фактор присутствует в базальной пластинке эпителия в 73,61% случаев процессов полости рта, которые могут малигнизироваться и в 50,92% наблюдений плоскоклеточного рака указанной локализа-

ции. Не найдено экспрессии декорина в ядрах клеток. Частота метастазов в лимфатических узлах и уменьшение активности декорина независимо влияли на продолжительность жизни пациентов при раке. Плотность микрососудов и активность VEGF-A были ассоциированы с изменениями экспрессии декорина в строме плоскоклеточного рака ротовой полости [46].

Апелин (apelin, angiotensin receptor-like 1, AGTRL1, APJ – эндогенный лиганд, свойства которого подобны таковым лиганда рецептора ангиотензина-I(II). Обладает положительным инотропным воздействием на сократимость миокардиальной ткани; преимущественно действие апелина выражено при воздействии на поврежденную ткань. Этот цитокин также необходим для формирования новых кровеносных сосудов) индуцирует лимфангиогенез и, соответственно, имеет важное значение в прогрессировании опухоли через лимфатические пути [36].

Экспрессия маспина (maspin, peptidase inhibitor 5, protease inhibitor 5 – ингибитор серпин-протеазы млекопитающих (серпин), ингибирует подвижность, инвазию и метастазирование опухолевых клеток) в цитоплазме и ядре клеток эндометрия с положительной зависимостью коррелировала с VEGF ( $r=0,278$ ,  $p=0,02$  и  $r=0,295$ ,  $p=0,01$ , соответственно). Это вещество присутствует в эпителиоцитах слизистой оболочки полости матки у 5% больных при гиперплазии эндометрия и у 26,9% и 53,7% пациентов, соответственно, в цитоплазме и ядре клеток при эндометриальном раке [47].

Высокая активность нейтропилина-1 (neuropilin-1, NRP-1, трансмембранный рецептор, который, кроме всего прочего, играет важную роль при VEGF-опосредованном ангиогенезе) прямо связана со стадией рака толстой кишки, поражением лимфатических узлов и низким процентом выживаемости больных после операции. Плотность микрососудов значительно выше в опухолях со значительной экспрессией этого фактора, чем при низкой активности [6].

Экспрессия фибулина-4 (fibulin-4, экстрацеллюлярный матриксный гликопротеин – шаперон межклеточного матрикса, участвующий в формировании белковых сетей базальных мембран и устанавливающий связи между коллагеном и эластином, модулирует клеточную морфологию, рост, адгезию и подвижность клеток) регулируется клетками опухоли при раке шейки матки и коррелирует с экспрессией VEGF и численностью микрососудов. По-видимому, этот гликопротеин может

служить как прогностическим фактором, так и мишенью для создания новых лекарственных средств для лечения рака [32].

Гепараназа (heparanase) является уникальной и высокоспецифичной эндогликозидазой, разрушающей в сульфате гепарана связь между глюкуроновой кислотой и остатком глюкозамина. Распад гепарана приводит к реконструкции внеклеточного матрикса и выбросу многих ростовых факторов, цитокинов и ферментов, участвующих в воспалении, заживлении ран и опухолевой инвазии. Прометастатическая и проангиогенная роль этого фермента была широко продемонстрирована на многих первичных опухолях человека. Высокий уровень гепараназы коррелирует с поражением лимфатических узлов и формированием отдаленных метастазов, увеличением численности микрососудов и снижением продолжительности жизни больных при раке. Таким образом, ингибиторы гепараназы могут быть эффективным противоопухолевым средством [33].

Вазохибин-1 (vasohibin-1) – протеин, обнаруженный в эндотелиоцитах, является негативным обратным регулятором ангиогенеза, индуцируемого VEGF. Вазохибин-1 и VEGF экспрессируются в 88,64% (117 из 132) и 84,09% (111 из 132), соответственно, в тканях колоректального рака. Была найдена выраженная положительная корреляция между вазохибином-1, VEGF и численностью микрососудов в опухоли. Кроме того, экспрессия вазохибина-1 положительно коррелирует с TNM-стадией, стромальной инвазией и состоянием лимфатических узлов, но не было корреляции со степенью дифференцированности клеток опухоли. Пациенты с высоким уровнем активности вазохибина-1 имели меньший срок жизни и интервал до рецидива рака. Этот белок может являться биомаркером и прогностическим фактором у больных со злокачественными опухолями колоректальной области [7].

Однако, согласно другим данным, рост опухоли и ангиогенез в ней усиливаются при уменьшении выработки вазохибина. Кроме того, в эксперименте вазохибин уменьшает возможность миграции опухолевых клеток через эндотелий сосудов и таким образом увеличивает устойчивость последних к метастазированию [48].

Более половины случаев (57%) плоскоклеточного рака пищевода экспрессирует рецепторы к эндотелину-B (endothelin receptor type B). Эндотелин B – вазоактивный интестинальный контрактильный пептид из семейства эндотелинов, бициклических полипептидов,

состоящих из 21 аминокислотного остатка с двумя бисульфидными связями. Рецепторы к эндотелину-В находятся на клетках эндотелия). Такая активность коррелирует с клеточной дифференцировкой, глубиной инвазии и поражением лимфатических узлов. Выживаемость и срок до возникновения рецидива патологии меньше у пациентов с высоким уровнем экспрессии этого рецептора. Плотность васкуляризации опухоли статистически значимо больше при высокой активности, что подтверждает гипотезу о значимости ангиогенеза и метастазирования, опосредованных рецепторами к эндотелину, при раке пищевода [13]. Аналогичные результаты получены при исследовании активности эндотелиновых рецепторов при раке щитовидной железы [15].

$\alpha 5\beta 1$ -интегрин ( $\alpha 5\beta 1$ -integrin, — мембранный белок, гликопротеин из надсемейства интегринов, продукт гена ITGA5, один из основных рецепторов фибронектина) стимулирует ангиогенез и ассоциируется с метастатическим поражением лимфатических узлов и васкулярной инвазией рака [9, 49]. Высокая экспрессия  $\alpha 5\beta 1$ -интегрина при раке шейки матки указывает на большую вероятность наличия метастазов в лимфатических узлах, прорастания сосудов и является независимым фактором плохого прогноза [49]. Иммуногистохимическими методами оценивали экспрессию  $\alpha 5\beta 1$ -интегрина в слизистой оболочке нормального желудка и при раке. Интегрин был найден в 68,3% (127 из 186) случаев при раке, что статистически достоверно отличалось от частоты наблюдений в нормальном желудке. Положительная экспрессия была выше при низкой дифференцировке клеток опухоли, метастазах в лимфатические узлы и рецидивах, что указывает на возможность использования этого фактора в качестве показателя плохого прогноза [9].

Остеопонтин (osteopontin — секреторный сиалопротеин, пропептид которого образован 314 аминокислотными остатками, молекулярная масса 44 кД) экспрессируется клетками немелкоклеточного рака легких и может быть связан с его некоторыми клинико-патологическими особенностями. Этот фактор очень важен в опухолевом ангиогенезе и прогрессировании патологии. Активность остеопонтина более выражена на периферии опухоли, и выше на поздних стадиях болезни, при низкодифференцированном раке и в метастазах в лимфатических узлах [12].

Цитокин жировой ткани адипокин чемерин (chemerin, хемерин — 18-кДа белок). Адипоциты жировой ткани содержат высокие

уровни мРНК чемерина. Уровень протеина в крови коррелирует с ожирением и дислипидемией и может играть роль в развитии инсулинорезистентности. Кроме того, показана существенная экспрессия чемерина в клетках паравазальной стромы, что говорит о возможной роли данного белка в других клеточных элементах) статистически значимо более экспрессирован в ткани плоскоклеточного рака миндалин, по сравнению с неизмененными перитуморальными тканями. Гиперэкспрессия такого цитокина связана с низкой дифференцировкой клеток, метастазированием в лимфатические узлы и поздними клиническими стадиями процесса, а также — с высокой плотностью опухолевых микрососудов. По результатам исследования, сделано заключение о взаимосвязи гиперэкспрессии чемерина с опухолевым ангиогенезом и о возможности использования данного релиза в качестве терапевтической мишени для регулирования образования сосудов в опухоли и блокады ее прогрессирования [34].

### Заключение

Таким образом, можно заключить, что многочисленные и часто противоречивые результаты исследований указывают на то, что васкуляризация злокачественных опухолей может являться независимым прогностическим фактором прогрессии рака, его инвазии, развития местных и отдаленных метастазов. Также достаточно много публикаций, ставящих под сомнение значимость ангиогенеза в опухоли, как предиктора дальнейшего развития рака. Следует отметить наличие сомнительных сообщений, содержащих статистически недостоверные данные, а также с неправильной трактовкой полученных результатов. Вместе с этим найдено только несколько работ, косвенно посвященных ангиогенезу в отдаленных органах и тканях. Однако, изменения васкуляризации опухоли происходят при воздействии различных факторов и релизов, продуцируемых как самими раковыми клетками, так и окружающими тканями при их гипоксии. Все эти цитокины и, частично, клеточные элементы диссеминируются по всему организму и должны также проявить в отдаленных органах и тканях свое про- и антиангиогенное действие. Не исключено, что по изменениям васкуляризации, например, кожи, станет возможным предсказание интенсивности ангиогенеза в первичной опухоли и оценка как прогноза основной патологии, так и эффективности проводимого лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Angiogenesis and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in oral squamous cell carcinoma / R. E. Alcalde [et al.] // *Oncology*. – 1997 Jul-Aug. – Vol. 54, N 4. – P. 324–28.
2. Vascular remodeling in cancer / R. H. Farnsworth [et al.] // *Oncogene*. – 2014 Jul 3. – Vol. 33, N 27. – P. 3496–505. doi: 10.1038/onc.2013.304.
3. Angiogenesis in endometrial carcinoma / T. Kaku [et al.] // *Cancer*. – 1997 Aug 15. – Vol. 80, N 4. – P. 741–47.
4. Vascular endothelial growth factor is a marker of tumor invasion and metastasis in squamous cell carcinomas of the head and neck / E. R. Sauter [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 1999 Apr. – Vol. 5, N 4. – P. 775–82.
5. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence / H. J. Choi [et al.] // *Oncology*. – 1998. – Vol. 55, N 6. – P. 575–81.
6. High neuropilin 1 expression was associated with angiogenesis and poor overall survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma / Q. Ben [et al.] // *Pancreas*. – 2014. – Vol. 43, N 5. – P. 744–49. doi: 10.1097/MPA.000000000000117.
7. A novel molecular marker of prognosis in colorectal cancer: Vasohibin-1 / Y. Yan [et al.] // *Med Oncol*. – 2014 Feb. – Vol. 31, N 2. – P. 816. doi: 10.1007/s12032-013-0816-0.
8. Assessment of CD105,  $\alpha$ -SMA and VEGF expression in gastric carcinomas / D. Grigore [et al.] // *Rom J Morphol Embryol*. – 2013. – Vol. 54, N 3. – Suppl. – P. 701–707.
9. Increased expression of  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-integrin is a prognostic marker for patients with gastric cancer / J. Ren [et al.] // *Clin Transl Oncol*. – 2014 Jul. – Vol. 16, N 7. – P. 668–74. doi: 10.1007/s12094-013-1133-y.
10. Quantification and prognostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer / W. Tjalma [et al.] // *Br J Cancer*. – 1998 Jul. – Vol. 78, N 2. – P. 170–74.
11. Overexpression of EFEMP1 correlates with tumor progression and poor prognosis in human ovarian carcinoma / J. Chen [et al.] // *PLoS One*. – 2013 Nov 13. – Vol. 8, N 11. – P. e78783. doi: 10.1371/journal.pone.0078783. eCollection 2013.
12. Expression of osteopontin in non-small cell lung cancer and correlative relation with microvascular density / T. T. Yu [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2014. – Vol. 15, N 1. – P. 29–32.
13. Endothelin B receptor expression correlates with tumour angiogenesis and prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma / T. Tanaka [et al.] // *Br J Cancer*. – 2014 Feb 18. – Vol. 110, N 4. – P. 1027–33. doi: 10.1038/bjc.2013.784.
14. Xu Q. The expression of caspase-3, bFGF and MVD in laryngeal squamous cell carcinoma and the relationship among them / Q. Xu, S. Gao, J. Liu // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2013 Oct. – Vol. 27, N 19. – P. 1084–87. [Article in Chinese]
15. Expression profile of endothelin 1 and its receptor endothelin receptor A in papillary thyroid carcinoma and their correlations with clinicopathologic characteristics / S. Irani [et al.] // *Ann Diagn Pathol*. – 2014 Apr. – Vol. 18, N 2. – P. 43–48. doi: 10.1016/j.anndiagnpath.2013.11.001.
16. The clinical significance of lymphangiogenesis in renal cell carcinoma / P. Dębiński [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2013 Jul 24. – Vol. 19. – P. 606–11. doi: 10.12659/MSM.883981.
17. Hypoxia-induced factor-1 alpha upregulates vascular endothelial growth factor C to promote lymphangiogenesis and angiogenesis in breast cancer patients / X. Ni [et al.] // *J Biomed Res*. – 2013 Nov. – Vol. 27, N 6. – P. 478–85. doi: 10.7555/JBR.27.20130021.
18. Digital microscopy assessment of angiogenesis in different breast cancer compartments / A. Haisan [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 286902. doi: 10.1155/2013/286902.
19. Intratumoral microvessel density and expression of ED-A/ED-B sequences of fibronectin in breast carcinoma / M. C. D'Ovidio [et al.] // *Eur J Cancer*. – 1998 Jun. – Vol. 34, N 7. – P. 1081–85.
20. Immunohistochemical evaluation of tumour angiogenesis in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of lung / J. Sikora [et al.] // *Rocz Akad Med Białymst*. – 1997. – Vol. 42. – Suppl. 1. – P. 271–79.
21. Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung carcinoma by CD34 immunohistochemistry / Z. Bing [et al.] // *Cell Biochem Biophys*. – 2014 Sep. – Vol. 70, N 1. – P. 327–31. doi: 10.1007/s12013-014-9916-5.
22. Intratumoral neovascularization and growth pattern in early gastric carcinoma / M. Tomoda [et al.] // *Cancer*. – 1999 Jun 1. – Vol. 85, N 11. – P. 2340–46.
23. Clinical usefulness of assessing VEGF and soluble receptors sVEGFR-1 and sVEGFR-2 in women with breast cancer / A. Thielemann [et al.] // *Ann Agric Environ Med*. – 2013. – Vol. 20, N 2. – P. 293–97.
24. Novel DOX-MTX nanoparticles improve oral SCC clinical outcome by down regulation of lymph dissemination factor VEGF-C expression in vivo: oral and IV modalities / M. M. Abbasi [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2014. – Vol. 15, N 15. – P. 6227–32.
25. Vascular endothelial growth factor is implicated in early invasion in cervical cancer / J. Kodama [et al.] // *Eur J Cancer*. – 1999 Mar. – Vol. 35, N 3. – P. 485–89.
26. Associations of nm23H1, VEGF-C, and VEGF-3 receptor in human prostate cancer / Z. S. Yang [et al.] // *Molecules*. – 2014 May 23. – Vol. 19, N 5. – P. 6851–62. doi: 10.3390/molecules19056851.
27. Vascular endothelial growth factor receptor-1 expression in breast cancer and its correlation to vascular endothelial growth factor a / N. Srabovic [et al.] // *Int J Breast Cancer*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 746–49. doi: 10.1155/2013/746749.
28. Plasma levels of vascular endothelial growth factor are increased in patients with metastatic prostate cancer / J. L. Duque [et al.] // *Urology*. – 1999 Sep. – Vol. 54, N 3. – P. 523–27.
29. Angiogenesis and platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase expression in cervical cancer / J. Kodama [et al.] // *Int J Oncol*. – 1999 Jul. – Vol. 15, N 1. – P. 149–54.
30. Angiogenesis correlates with metastasis in melanoma / L. T. Neitzel [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 1999 Jan-Feb. – Vol. 6, N 1. – P. 70–74.

31. Therapy with siRNA for Vegf-c but not for Vegf-d suppresses wide-spectrum organ metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer / M. A. Shibata [et al.] // *Anticancer Res.* – 2013 Oct. – Vol. 33, N 10. – P. 4237–47.
32. Overexpression of fibulin-4 is associated with tumor progression and poor prognosis in patients with cervical carcinoma / J. Chen [et al.] // *Oncol Rep.* – 2014 Jun. – Vol. 31, N 6. – P. 2601–10. doi: 10.3892/or.2014.3139.
33. Heparanase as a target in cancer therapy / V. Masola [et al.] // *Curr Cancer Drug Targets.* – 2014 Mar. – Vol. 14, N 3. – P. 286–93.
34. Overexpression of chemerin was associated with tumor angiogenesis and poor clinical outcome in squamous cell carcinoma of the oral tongue / N. Wang [et al.] // *Clin Oral Investig.* – 2014 Apr. – Vol. 18, N 3. – P. 997–04. doi: 10.1007/s00784-013-1046-8.
35. Breast cancer cells condition lymphatic endothelial cells within pre-metastatic niches to promote metastasis / E. Lee [et al.] // *Nat Commun.* – 2014 Sep 2. – Vol. 5. – P. 4715. doi: 10.1038/ncomms5715.
36. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis / J. Berta [et al.] // *Oncotarget.* – 2014 Jun 30. – Vol. 5, N 12. – P. 4426–37.
37. Lee E. Pre-treatment of mice with tumor-conditioned media accelerates metastasis to lymph nodes and lungs: a new spontaneous breast cancer metastasis model / E. Lee, N. B. Pandey, A.S. Popel // *Clin Exp Metastasis.* – 2014 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 67–79. doi: 10.1007/s10585-013-9610-9.
38. Complementary populations of human adipose CD34+ progenitor cells promote growth, angiogenesis, and metastasis of breast cancer / S. Orecchioni [et al.] // *Cancer Res.* – 2013 Oct 1. – Vol. 73, N 19. – P. 5880–91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0821.
39. Angiogenesis in ductal breast carcinoma. Comparison of microvessel density between primary tumour and lymph node metastasis / P. Arapandoni-Dadioti [et al.] // *Cancer Lett.* – 1999 Apr 1. – Vol. 137, N 2. – P. 145–50.
40. Recurrent thyroid cancers have more peritumoral lymphatic vasculature than nonrecurrent thyroid cancers / T. Hakala [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2014 Sep. – Vol. 44, N 9. – P. 825–32. doi: 10.1111/eci.12301.
41. Peripheral enhancement of breast cancers on contrast-enhanced ultrasound: correlation with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression / H. Liu [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2014 Feb. – Vol. 40, N 2. – P. 293–99. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.10.004.
42. The relationship between lymphovascular invasion and angiogenesis, hormone receptors, cell proliferation and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer / Z. M. Mohammed [et al.] // *BMC Clin Pathol.* – 2013 Nov 25. – Vol. 13, N 1. – P. 31. doi: 10.1186/1472-6890-13-31.
43. Tumor angiogenesis, the p53 antigen, and cervical metastasis in squamous carcinoma of the tongue / D. A. Leedy [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1994 Oct. – Vol. 111, N 4. – P. 417–22.
44. Vessel counts and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic adenocarcinoma / L. M. Ellis [et al.] // *Eur J Cancer.* – 1998 Feb. – Vol. 34, N 3. – P. 337–40.
45. Intratumoral  $\alpha$ -SMA enhances the prognostic potency of CD34 associated with maintenance of microvessel integrity in hepatocellular carcinoma and pancreatic cancer / W. Q. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2013 Aug 5. – Vol. 8, N 8. – P. e71189. doi: 10.1371/journal.pone.0071189.
46. Molecular and phenotypic expression of decorin as modulator of angiogenesis in human potentially malignant oral lesions and oral squamous cell carcinomas / S. Nayak [et al.] // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2013 Jul-Sep. – Vol. 56, N 3. – P. 204–10. doi: 10.4103/0377-4929.120366.
47. Maspin expression in endometrial hyperplasia and carcinoma, and its relation with angiogenesis / C. Taskiran [et al.] // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 2014. – Vol. 35, N 2. – P. 134–39.
48. Enhanced cancer metastasis in mice deficient in vasohibin-1 gene / S. Ito [et al.] // *PLoS One.* – 2013 Sep 16. – Vol. 8, N 9. – P. e73931. doi: 10.1371/journal.pone.0073931. eCollection 2013.
49. Prognostic significance of  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-integrin expression in cervical cancer / H. Y. Wang [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 14, N 6. – P. 3891–95.

#### Адрес для корреспонденции

630090, Российская Федерация,  
г. Новосибирск, пр-т. акад. Лаврентьева, д. 8,  
Институт химической биологии  
и фундаментальной медицины СО РАН,  
Центр новых медицинских технологий,  
тел.моб.: +7-913-753-0767,  
e-mail: imai@mail.ru,  
Майбородин Игорь Валентинович

#### Сведения об авторах

Майбородин И.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовой клетки ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН.  
Красильников С.Э., д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет».  
Козьяков А.Е., аспирант кафедры онкологии ГБОУ

ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет».  
Бабаянц Е.В., к.м.н., докторант кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет».  
Кулиджанян А.П., аспирант кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Поступила 3.04.2015 г.