

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ АНТИАПОПТОТИЧЕСКОГО БЕЛКА СУРВИВИНА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Витебский государственный медицинский университет¹,
Витебский областной клинический онкологический диспансер², г. Витебск,
Республика Беларусь

Во всем мире колоректальный рак находится на 3-ем месте по заболеваемости и является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований. Ожидается, что заболеваемость раком толстой кишки к 2030 г. увеличится на 60%, что составит 2,2 миллиона новых случаев в год. Но, несмотря на современную диагностику, заболевание в основном выявляется на 3-4-й стадии. Даже при лечении ранних форм опухоли прогрессирование возникает у 40-50% пациентов. Для мониторинга развития опухолевого процесса используются онкомаркеры, однако не все из них высокочувствительны и специфичны. В последние годы ведется активный поиск новых диагностических маркеров, которые могли бы не только прогнозировать развитие заболевания, но и являлись бы маркерами ответа на химиолучевую терапию. Известно, что экспрессия антиапоптотических белков (IAP) увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток, а их сверхэкспрессия приводит к химиорадиорезистентности и всегда связана с плохим клиническим прогнозом заболевания, поэтому антиапоптотические белки рассматриваются как перспективная мишень в генной терапии рака. Одним из наиболее изученных членов семейства белков IAP является белок сурвивин. В данном обзоре проведен анализ работ, посвященных оценке клинического применения антиапоптотического белка сурвивина при колоректальном раке.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак прямой кишки, сурвивин, антиапоптотические белки, прогностический онкомаркер

All over the world, colorectal cancer occupies the third place in terms of incidence and is the leading cause of death from malignant neoplasms. The incidence of colon cancer is expected to have 60 % increased by 2030 and will make up 2.2 million new cases per year. But despite modern diagnostics, the disease is mainly detected in the 3-4 stages. Even with the treatment of early tumor forms, progression occurs in 40-50% of patients. Tumor markers are used to monitor the development of the tumor process, but not all of them are highly sensitive and specific. In recent years, there has been an active search for new diagnostic markers that could not only predict the development of the disease but would also be the markers of a response to chemo-radiotherapy. The expression of inhibitor of apoptosis proteins (IAP) is known to increase the viability of tumor cells, and their overexpression leads to chemo-radioresistance and is always associated with poor clinical prognosis of the disease. Due to this, inhibitor of apoptosis proteins are considered as a promising target in gene therapy for cancer. One of the most studied members of the IAP protein family is the survivin protein. In this literature review, the issue of clinical use of inhibitor of apoptosis protein survivin in colorectal cancer will be considered.

Keywords: colorectal cancer, rectal cancer, survivin, inhibitor of apoptosis proteins, prognostic tumor marker

Novosti Khirurgii. 2019 Jan-Feb; Vol 27 (1): 72-80

The articles published under CC BY NC-ND license

Clinical Significance of Inhibitor of Apoptosis Protein Survivin Expression in Colorectal Cancer

A.V. Orehva, E.A. Shliakhtunou, V.M. Semenov

**Введение**

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), ежегодно регистрируется более чем 1,4 миллиона новых случаев и почти 700 000 человек умирают от рака ободочной и прямой кишки. Во всем мире колоректальный рак (КРР) находится на 3-ем месте по заболеваемости и является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований [1]. Ожидается, что заболеваемость раком толстой кишки к 2030 г. увеличиться на 60%, что составит 2,2 миллиона новых случаев в год [2]. Считается, что в популяции с высоким риском рак ободочной кишки встречается чаще, чем рак

прямой кишки (2:1), в то время как в популяции с низким риском заболеваемость одинакова [3]. В Республике Беларусь в течение последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости, так, с 1980 по 2010 г. заболеваемость раком прямой кишки (РПК) в РБ увеличилась в 2,4 раза (с 8,9 до 21,0 на 100 тыс. населения) [4].

При своевременной ранней диагностике результаты хирургического лечения достаточно высоки (5-летняя выживаемость при I-III стадиях – 50-60%, в то время как при IV стадии она составляет менее 10%) [5].

Особенностью опухолевого процесса при КРР является быстрое прогрессирование заболевания. Прогресс возникает примерно у

40-50% пролеченных пациентов и приводит к появлению отдаленных метастазов, а также локо-регионарных рецидивов [6].

В последние годы ведется активный поиск новых диагностических маркеров опухолевого процесса, которые могли бы не только прогнозировать развитие заболевания, но и являлись бы маркерами ответа на химиорадиотерапию. Однако не все онкомаркеры обладают специфичностью и универсальностью, и это напрямую связано с механизмами канцерогенеза, такими как пролиферация, уклонение от супрессоров роста и апоптоза, опухолевый ангиогенез, клеточная инвазия и метастазирование [7].

Известно, что экспрессия антиапоптотических белков (IAP) увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток, а их сверхэкспрессия приводит к химиорадиорезистентности и всегда связана с плохим клиническим прогнозом заболевания [8]. Одним из наиболее изученных членов семейства белков IAP является белок сурвивин [9].

Цель. На основании обзора литературы оценить клиническое значение экспрессии антиапоптотического белка сурвивина при колоректальном раке.

Структура и функция белков IAP

Одним из механизмов канцерогенеза является уклонение опухоли от запрограммированной гибели. Апоптоз, в свою очередь, определяет клеточный гомеостаз и развитие иммунной системы. Он активируется двумя путями: наружным (рецептор-зависимым) и внутренним (митохондриальным). При канцерогенезе изменяются оба пути, при этом нарушается экспрессия апоптотических белков, из которых наиболее известны лизин, X-связанный ингибитор апоптоза (XIAP) и сурвивин.

Семейство белков ингибиторов апоптоза (IAP) содержит от одного до трех 70-аминокислотных N-концевых бакуловирусных BIR-доменов, которые необходимы для их антиапоптотической функции. Гомологи IAP были выявлены у всех эукариот от дрожжей до млекопитающих. Многие из белков IAP также имеют C-концевой RING-домен, а некоторые также содержат домен кадровой вербовки или CARD [10].

Основная роль ингибиторов белков апоптоза заключается в подавлении функционирования каспазы-3, -7, -9. При этом BIR-домены связывают активные сайты каспаз, а RING-домены участвуют в деградации каспаз за счет убиквитин-лигазной активности. Действие IAP

подавляется регуляторами Smac/DIABLO и Omi/HtrA2, высвобождающимися из межмембранного пространства митохондрий. Помимо этого, каспазы-3 и -7 при сверхэкспрессии способны самостоятельно расщеплять XIAP [11, 12].

Сурвивин

Сурвивин – самый маленький член семейства антиапоптотических белков, кодируется геном BIRC5. Этот белок массой 16,5 кДа, состоящий из N-концевого бакуловирусного повтора IAP (или домена BIR), связанного с 65 C-терминальной спиралью [13]. Первоначально предполагалось, что сурвивин вместе с XIAP регулирует каспаз-зависимый путь апоптоза, блокирует активность каспаз-3, -7 и -9 и вызывает их деградацию. Однако дальнейшие исследования подтвердили, что у сурвивина нет специфичности в связывании каспаз и только с участием XIAP он может ингибировать каспазу-9 [14]. Существует несколько вариантов сплайсинга гена: сурвивин, сурвивин-2В, сурвивин-2А, сурвивин-Ех3, сурвивин 3В [15].

В исследованиях D.C. Altieri [16] было продемонстрировано, что сурвивин является многофункциональным белком, который играет важную роль в ключевых клеточных процессах, таких как апоптоз, пролиферация клеток, клеточный цикл, движение хромосом, митоз и регуляция реакции на клеточный стресс. Благодаря своей роли сурвивин был описан как узловой белок. Он является компонентом хромосомного пассажирского комплекса (СРС) и, таким образом, является ключевым регулятором хромосомной сегрегации и цитокинеза. Связь сурвивина с компонентами комплекса СРС, INCENP (внутренние антигены Centromere protein) и borealin регулирует локализацию ферментативного компонента Aurora kinase В к кинетохорам и впоследствии регулирует локализацию хромосом, сегрегацию и цитокинез во время митоза (фаза G2-M) [17].

Кроме того, доказано, что активация контрольной точки киназы-2 (CHK2), вызванная повреждением ДНК, приводит к быстрому высвобождению сурвивина из митохондрий и, следовательно, ингибированию гибели клеток, что способствует повышению выживаемости раковой клетки [18]. Стимулы повреждения ДНК также стабилизируют p53, что, в свою очередь, может подавить транскрипцию сурвивина и помочь сбалансировать степень активации CHK2 высвобождением супривина и активацией каспаз [19]. Кроме того, сурвивин ассоциируется с микротрубочками, способ-

ствующими образованию веретена деления. Собираемый микротрубочками сурвивин фосфорилируется при митозе в ассоциации с CDK1. Как следствие, сурвивин стабилизируется во время митоза, подавляя гибель клеток [20]. В ряде исследований [21, 22] было показано, что сурвивин ингибирует апоптоз как *in vitro*, так и *in vivo*, возможно, путем взаимодействия с несколькими регуляторами как внутренних, так и внешних путей апоптоза. Несколько опухолевых супрессоров, таких как p53 дикого типа и белок ретинобластомы, подавляют экспрессию гена BIRC 5, в то время как члены семейства онкогенов Ras, сигнальный трансдуктор, активатор транскрипции-3 и антиапоптотический фактор Wnt-2 регулируют его экспрессию [23, 24].

Сурвивин в нормальной и опухолевой ткани

На протяжении многих лет считалось, что, кроме экспрессии во время эмбриогенеза, экспрессия сурвивина в нормальной ткани взрослого человека встречается редко. Но недавние исследования демонстрируют роль сурвивина в нормальных клетках, таких как Т-клетки, гемопоэтические клетки-предшественники, сосудистые эндотелиальные клетки, эритроидные и полиморфноядерные клетки [25]. Однако значительно повышенная экспрессия сурвивина в опухолевой клетке всегда указывает на патологическую роль белка.

В подтверждение этого, исследование E. Babaei et al. [26] показало, что у 66,6% пациентов с остеосаркомой была выявлена положительная экспрессия сурвивина. В других исследованиях было продемонстрировано, что имеется сверхэкспрессия сурвивина у 60% пациентов с нейробластомой (3-4 ст) [27], у 53% с колоректальным раком [28], у 50% с лимфомами [29] и у 35% с раком желудка [30]. Другие исследования демонстрируют, что повышенная экспрессия сурвивина проявляется также при доброкачественных и предопухолевых заболеваниях, включая полипы толстой кишки, аденомы молочной железы и болезнь Боуэна [31]. Из этого следует, что экспрессия сурвивина встречается при самых различных неопластических заболеваниях, и его уровень напрямую зависит от стадии и гистологической дифференцировки опухоли.

В подтверждение этого исследования, другие авторы показывают, что экспрессия сурвивина в различных злокачественных опухолях, таких как рак полости рта [32], рак молочной железы [33], рак щитовидной железы [34] и рак легких [35], имеет прямую зависимость между уровнем экспрессии и клиническим прогнозом заболевания. В тех случаях, когда отмечалась

сверхэкспрессия сурвивина в опухолевой ткани, прогноз всегда был неблагоприятный, также это было связано со стадией заболевания (3-4 ст.) и гистологической дифференцировкой опухоли (Grade 3-4). Исходя из этого факта, сурвивин может быть подходящим универсальным диагностическим и прогностическим маркером при различных злокачественных новообразованиях.

Роль сурвивина в колоректальном канцерогенезе

В исследованиях H. Kawasaki et al. (1998) демонстрируется, что экспрессия сурвивина уменьшает апоптотический индекс как при bcl-2-положительном, так и при bcl-2-отрицательном колоректальном раке, а пациенты с низким апоптотическим индексом в опухолях имеют значительно худшую выживаемость [36].

В других исследованиях было продемонстрировано, что иммунореактивность сурвивина (но не bcl-2) значительно возрастает при переходе от аденомы с умеренной дисплазией к тяжелой дисплазии или карциноме [37, 38]. По-видимому, этот переход значительно связан с уменьшением апоптотического индекса и увеличением индекса маркировки Ki-67.

Дальнейшие исследования роли сурвивина в канцерогенезе колоректального рака показали, что ген APC снижает регуляцию экспрессии сурвивина посредством подавления передачи сигналов b-catenin/TCF-4. Кроме того, экспрессия сурвивина более выражена в базальных криптах и обратно коррелирует с уровнем экспрессии APC дикого типа. Также отмечено, что существует прямая зависимость между экспрессией мутантов b-catenin и экспрессией сурвивина и индукцией апоптоза [39].

Вместе результаты данных исследований доказывают значимую роль сурвивина в канцерогенезе рака толстой кишки.

В исследованиях Katarzyna Jakubowska et al. [40] было отмечено, что экспрессия сурвивина наблюдается как в ядрах, так и в цитоплазме опухолевых клеток. Материалом исследования послужили циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), выделенные из сыворотки крови, а также образцы опухоли и регионарные лимфатические узлы. Положительная иммунореакция наблюдалась у 84,2% (32 из 38) пациентов, включая ядерную экспрессию в 63,2% (24 из 38) и цитоплазматическую экспрессию у 81,6% (31 из 38) пациентов. Было доказано, что ядерная сверхэкспрессия сурвивина увеличивает активность роста клеток в связи с ускорением в S-фазе и торможением в фазе G0/G1 клеточного цикла. Положительная экспрессия сурви-

вина в клетках колоректального рака указывает на рост митотической активности опухолей и увеличивает риск развития метастатических очагов, в том числе и в отдаленных органах. В настоящем исследовании наблюдалась положительная экспрессия сурвивина у 84,2% пациентов с КРР. Также авторы показали, что уровень сывороточного сурвивина положительно коррелирует с гематокритом и гемоглобином в периферической крови и отрицательно коррелирует с уровнем альбумина.

В подтверждение этого в других исследованиях была продемонстрирована положительная экспрессия сурвивина у пациентов с раком толстой кишки в 88,3%, 83,3% и 93% случаев соответственно [41, 42, 43].

В исследованиях A. Krieg et al. (2013) был проведен метаанализ клинического значения экспрессии сурвивина при колоректальном раке, в который входило 15 исследований в период с 1998 по 2012 г. с общим числом 1934 пациента [44]. Результаты исследования показали, что высокие уровни экспрессии сурвивина были связаны с уменьшением общей выживаемости и сопровождалась инвазией кровеносных сосудов и наличием метастазов в лимфатических узлах.

В других исследованиях была показана роль сурвивина в комбинированной диагностической панели. Chang Xin Shen et al. [45] использовали 3 онкомаркера: сурвивин, раково-эмбриональный антиген (РЭА) и цитокератин 20 (ЦК 20). Для обнаружения ЦОК использовался метод RT-PCR. Авторы сообщают, что метод имеет высокую чувствительность, при комбинированном использовании сурвивина, ЦК 20 и РЭА в качестве диагностических маркеров чувствительность метода увеличилась с 39,1% (только для мРНК РЭА) до 60,9%.

Таким образом, высокие уровни экспрессии сурвивина не только предсказывают клинический прогноз, но также могут быть полезны при определении подгруппы пациентов, которые имеют выраженный метастатический фенотип, что может указывать на раннее прогрессирование заболевания.

Сурвивин – химиорадиорезистентный белок

В исследованиях F. Rödel et al. [46] и T. Sprenger et al. [47], основанных на данных 59 и 116 пациентов, была показана обратная корреляция экспрессии сурвивина с выраженностью апоптоза, индуцированного лучевым воздействием. Установлено, что высокий уровень сурвивина до начала лечения коррелировал с большим размером опухоли, а также стадией заболевания, низким индексом активности и

быстрым прогрессированием. Под воздействием химиолучевой терапии экспрессия сурвивина уменьшалась. У пациентов с выраженной экспрессией сурвивина в остаточной опухоли после химиолучевой терапии (ХЛТ) в исследовании F. Rödel, было отмечено больше рецидивов (26 против 6%), а в исследовании T. Sprenger частота развития метастазов составила 71 против 15%.

Результаты этих исследований могут говорить о том, что ингибирование сурвивина может повысить эффективность ХЛТ при колоректальном раке [46, 47].

Молекулярная терапия на основе сурвивина

В настоящее время во всем мире разрабатываются новые методы в молекулярной терапии рака. Ингибирование сурвивина в экспериментальных работах показывает достоверно хороший клинический эффект. Для этого широко применяются ингибиторы транскрипции (антисмысловые олигонуклеотиды), низкомолекулярные антагонисты, иммунотерапия, генная терапия.

Антисмысловые олигонуклеотиды (АО) представляют собой короткие одноцепочечные РНК или последовательности ДНК, которые комплементарны специфической цепи РНК и действуют путем гибридизации мРНК для подавления экспрессии конкретного гена. Первая попытка терапии АО, направленная против сурвивина, вызвала апоптоз в клеточных линиях меланомы человека [48]. Дальнейшие исследования показали, что АО способны ингибировать сурвивин либо на уровне мРНК, либо на уровне белка. Это привело к уменьшению клеточной пролиферации и увеличению каспаз-зависимого апоптоза в различных линиях злокачественных опухолей. Было показано, что пониженная экспрессия сурвивина через АО улучшает чувствительность к химиопрепаратам, таким как TRAIL, дисплатин, таксол, иматиниб, этопозид, а также к лучевой терапии [25].

К группе низкомолекулярных антагонистов относятся ингибиторы Hsp90, ингибиторы цинк-зависимой киназы, ингибиторы промотора. В настоящее время проводятся клинические испытания I/II фазы, поступающие результаты достаточно противоречивы, чтобы можно было говорить о каком-то определенном эффекте.

Основой иммунотерапии рака является экспрессия Т-лимфоцитами опухоль-специфических антигенов. Перспективные результаты первичных вакцин на основе сурвивина против различных злокачественных новообразований привели к многочисленным текущим исследованиям, посвященным поиску эпитопов,

которые генерируют самую сильную иммунодоминантную, иммунопревалентную Т-клеточную реакцию против сурвивина. Многие из этих препаратов в настоящее время находятся в фазе I или в фазе II клинических испытаний.

Перспективы использования генной терапии подтверждаются еще и тем, что при ингибировании сурвивина не происходит отрицательного влияния на рост нормальных эндотелиальных, фибробластных и гладкомышечных клеток. При этом отмечается подавление роста опухоли и опухолевого неоангиогенеза [49].

В последнее десятилетие также появились другие методы «редактирования генома», основанные на нуклеазах. Одним из них является метод воздействия на короткие палиндромные повторы (CRISPR/Cas) [50]. Принцип его действия приводит к гибели конкретно трансформированных клеток, при этом возникает минимальное воздействие на нормальные клетки.

Заключение

Таким образом, исходя из обзора литературы, колоректальный рак является одним из самых распространенных форм злокачественных новообразований, сопровождающихся неуклонным ростом заболеваемости и смертности. Во многом это связано с поздней диагностикой, а также быстрым прогрессированием заболевания. Это обуславливает необходимость своевременной ранней диагностики, а также мониторинга заболевания на различных этапах лечения. Благодаря универсальности, его прогностической и предикторной значимости, определение экспрессии сурвивина у пациентов с колоректальным раком может быть использовано в первичной комплексной диагностике, а также для молекулярного профилирования опухоли с целью индивидуализации противоопухолевой терапии. Однако для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Витебского государственного медицинского университета.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F, eds. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017 Apr;66(4):683-91. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912
3. Тюляндин СА, Носов ДА, Переводчикова НИ, ред. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Москва, РФ; 2010. 436 с. https://rosoncoveb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf
4. Кохнюк ВТ. Рак прямой кишки в Республике Беларусь: распространенность, диагностика и результаты лечения. *Онкол Колонпроктология*. 2013;(2):33-36. doi: 10.17650/2220-3478-2013-0-2-33-36
5. Ries LAG, Melbert D; Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). SEER cancer statistics review, 1975-2005. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2008. 907 p. URL http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005
6. Field K, Lipton L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul 28;13(28):3806-15. Published online 2007 Jul 28. doi: 10.3748/wjg.v13.i28.3806
7. Meehan K, Vella LJ. The contribution of tumour-derived exosomes to the hallmarks of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(2):121-31. Epub 2015 Oct 19. doi: 10.3109/10408363.2015.1092496
8. de Almagro MC, Vucic D. The inhibitor of apoptosis (IAP) proteins are critical regulators of signaling pathways and targets for anti-cancer therapy. *Exp Oncol*. 2012 Oct;34(3):200-11. <https://pdfs.semanticscholar.org/6696/e464807cd6f48506765e346faa48f3d519f1.pdf>
9. Jaiswal PK, Goel A, Mittal RD. Survivin: A molecular biomarker in cancer. *Indian J Med Res*. 2015 Apr;141(4):389-97. doi: 10.4103/0971-5916.159250
10. Yeh TC, Bratton SB. Caspase-dependent regulation of the ubiquitin-proteasome system through direct substrate targeting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 27;110(35):14284-89. doi: 10.1073/pnas.1306179110
11. Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family. *EMBO Rep*. 2006 Oct;7(10):988-94. doi: 10.1038/sj.embor.7400795
12. Suzuki Y, Nakabayashi Y, Takahashi R. Ubiquitin-protein ligase activity of X-linked inhibitor of apoptosis protein promotes proteasomal degradation of caspase-3 and enhances its anti-apoptotic effect in Fas-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jul 17;98(15):8662-67. doi: 10.1073/pnas.161506698
13. Chantalat L, Skoufias DA, Kleman JP, Jung B, Dideberg O, Margolis RL. Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual alpha-helical extensions. *Mol Cell*. 2000 Jul;6(1):183-89. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(05\)00020-1](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(05)00020-1)
14. Dohi T, Okada K, Xia F, Wilford CE, Samuel T, Welsh K, Marusawa H, Zou H, Armstrong R, Matsuzawa S, Salvesen GS, Reed JC, Altieri DC. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis. *J Biol Chem*. 2004 Aug

- 13;279(33):34087-90. doi: 10.1074/jbc.C400236200
15. Caldas H, Fangusaro JR, Boué DR, Holloway MP, Altura RA. Dissecting the role of endothelial SURVIVIN DeltaEx3 in angiogenesis. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1479-89. doi: 10.1182/blood-2006-02-003749
16. Altieri DC. Targeting survivin in cancer. *Cancer Lett*. 2013 May 28;332(2):225-28. doi: 10.1016/j.canlet.2012.03.005
17. Jeyaprakash AA, Klein UR, Lindner D, Ebert J, Nigg EA, Conti E. Structure of a Survivin-Borealin-INCENP core complex reveals how chromosomal passengers travel together. *Cell*. 2007 Oct 19;131(2):271-85. doi: 10.1016/j.cell.2007.07.045
18. Ghosh JC, Dohi T, Raskett CM, Kowalik TF, Altieri DC. Activated checkpoint kinase 2 provides a survival signal for tumor cells. *Cancer Res*. 2006 Dec 15;66(24):11576-79. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3095
19. Hoffman WH, Biade S, Zilfou JT, Chen J, Murphy M. Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p53. *J Biol Chem*. 2002 Feb 1;277(5):3247-57. doi: 10.1074/jbc.M106643200
20. Sam MR, Tavakoli-Mehr M, Safaralizadeh R. Omega-3 fatty acid DHA modulates p53, survivin, and microRNA-16-1 expression in KRAS-mutant colorectal cancer stem-like cells. *Genes Nutr*. 2018 Apr 2;13:8. doi: 10.1186/s12263-018-0596-4. eCollection 2018
21. Grossman D, Kim PJ, Blanc-Brude OP, Brash DE, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Transgenic expression of survivin in keratinocytes counteracts UVB-induced apoptosis and cooperates with loss of p53. *J Clin Invest*. 2001 Oct;108(7):991-99. doi: 10.1172/JCI13345
22. Yamamoto T, Manome Y, Nakamura M, Tanigawa N. Downregulation of survivin expression by induction of the effector cell protease receptor-1 reduces tumor growth potential and results in an increased sensitivity to anticancer agents in human colon cancer. *Eur J Cancer*. 2002 Nov;38(17):2316-24. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00247-2
23. Sommer KW, Schamberger CJ, Schmidt GE, Sasgary S, Cerni C. Inhibitor of apoptosis protein (IAP) survivin is upregulated by oncogenic c-H-Ras. *Oncogene*. 2003 Jul 3;22(27):4266-80. doi: 10.1038/sj.onc.1206509
24. You L, He B, Xu Z, Uematsu K, Mazieres J, Mikami I, Reguart N, Moody TW, Kitajewski J, McCormick F, Jablons DM. Inhibition of Wnt-2-mediated signaling induces programmed cell death in non-small-cell lung cancer cells. *Oncogene*. 2004 Aug 12;23(36):6170-74. doi: 10.1038/sj.onc.1207844
25. Mobahat M, Narendran A, Riabowol K. Survivin as a preferential target for cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2014 Feb 13;15(2):2494-16. doi: 10.3390/ijms15022494
26. Babaei E, Mowla SJ, Shariat Torbaghan S, Emadi Baygi M. Detection of surviving gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue of human osteosarcoma: its potential usefulness in diagnosis and prognosis of bone tumors. *IBJ*. 2006;10(1):39-45. <https://ibj.pasteur.ac.ir/article-1-343-en.pdf>
27. Adida C, Berrebi D, Peuchmaur M, Reyes-Mugica M, Altieri DC. Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma. *Lancet*. 1998 Mar 21;351(9106):882-83. doi: 10.1016/S0140-6736(05)70294-4
28. Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 15;58(22):5071-74. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/58/22/5071.full.pdf>
29. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med*. 1997;(3):917-21. doi:10.1038/nm0897-917
30. Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Res*. 1998 May 1;58(9):1808-12.
31. Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:46-54. doi:10.1038/nrc968
32. Poomsawat S, Punyasingh J, Vejchapiat P. Overexpression of survivin and caspase 3 in oral carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014 Jan;22(1):65-71. doi: 10.1097/PAI.0b013e31828a0d0c
33. Yong-Gang Lv, Fang Yu, Qing Yao, Jiang-Hao Chen, Ling Wang. The role of survivin in diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer. *J Thorac Dis*. 2010 Jun;2(2):100-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256445/>
34. Vandghanooni S, Eskandani M, Montazeri V, Halimi M, Babaei E, Feizi MA. Survivin-deltaEx3: a novel biomarker for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2011 Jul-Sep;7(3):325-30. doi: 10.4103/0973-1482.87038
35. Mohamed S, Yasufuku K, Nakajima T, Hiroshima K, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, Sekine Y, Shibuya K, Agamy G, El-Shahhat H, Fujisawa T, Yoshino I. Nuclear survivin in pN2 nonsmall cell lung cancer: prognostic and clinical implications. *Eur Respir J*. 2009 Jan;33(1):127-33. doi: 10.1183/09031936.00068708
36. Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 15;58(22):5071-74. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/58/22/5071.full.pdf>
37. Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, Okuda J, Watanabe I, Yamamoto T, Tanaka K, Tenjo T, Tanigawa N. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. *Cancer*. 2001 Jun 1;91(11):2026-32. doi: 10.1002/1097-0142(20010601)91:11<2026::AID-CNCR1228>3.0.CO;2-E
38. Lin LJ, Zheng CQ, Jin Y, Ma Y, Jiang WG, Ma T. Expression of survivin protein in human colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2003 May;9(5):974-77. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.974
39. Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet*. 2003 Jul 19;362(9379):205-9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13910-4
40. Jakubowska K, Pryczynicz A, Dymicka-Piekarska V, Famulski W, Guziska-Ustymowicz K. Immunohistochemical expression and serum level of survivin protein in colorectal cancer patients. *Oncology Letters*. 2016;12(5):3591-97. doi:10.3892/ol.2016.5075
41. Kalliakmanis JG, Kouvidou Ch, Latoufis C, Kouvatseas G, Anagnostakis D, Papatheodoridis G, Koskinas J, Archimandritis A. Survivin expression in colorectal carcinomas: correlations with clinicopathological parameters and survival. *Dig Dis Sci*. 2010 Oct;55(10):2958-64. doi: 10.1007/s10620-009-1088-6
42. Choi J, Chang H. The expression of MAGE and

- SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012 Feb;32(2):559-64. <http://ar.iarjournals.org/content/32/2/559.full.pdf+html>
43. Hernandez JM, Farma JM, Coppola D, Hakam A, Fulp WJ, Chen DT, Siegel EM, Yeatman TJ, Shibata D. Expression of the antiapoptotic protein survivin in colon cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2011 Sep;10(3):188-93. doi: 10.1016/j.clcc.2011.03.014
44. Krieg A, Werner TA, Verde PE, Stoecklein NH, Knoefel WT. Prognostic and clinicopathological significance of survivin in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Jun 3;8(6):e65338. doi: 10.1371/journal.pone.0065338. Print 2013.
45. Shen C, Hu L, Xia L, Li Y. Quantitative real-time RT-PCR detection for survivin, CK20 and CEA in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Nov;38(11):770-76. doi: 10.1093/jjco/hyn105
46. Rödel F, Hoffmann J, Distel L, Herrmann M, Noisternig T, Papadopoulos T, Sauer R, Rödel C. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer Res.* 2005 Jun 1;65(11):4881-87. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3028
47. Sprenger T, Rödel F, Beissbarth T, Conradi LC, Rothe H, Homayounfar K, Wolff HA, Ghadimi BM, Yildirim M, Becker H, Rödel C, Liersch T. Failure of down-regulation of survivin following neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer is associated with distant metastases and shortened survival. *Clin Cancer Res.* 2011 Mar 15;17(6):1623-31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2592
48. Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC. Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J Invest Dermatol.* 1999 Dec;113(6):1076-81. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00776.x
49. Blanc-Brude OP, Mesri M, Wall NR, Plescia J, Dohi T, Altieri DC. Therapeutic targeting of the survivin pathway in cancer: initiation of mitochondrial apoptosis and suppression of tumor-associated angiogenesis. *Clin Cancer Res.* 2003 Jul;9(7):2683-92. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/7/2683>
50. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol.* 2013 Jul;31(7):397-405. doi: 10.1016/j.tibtech.2013.04.004
4. Kokhnyuk VT. Rectal cancer in the Republic of Belarus: prevalence, diagnosis and treatment outcomes. *Онкол Колопроктология.* 2013;(2):33-36. doi: 10.17650/2220-3478-2013-0-2-33-36 (in Russ.)
5. Ries LAG, Melbert D; Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). SEER cancer statistics review, 1975-2005. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2008. 907 p. URL http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005
6. Field K, Lipton L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future. *World J Gastroenterol.* 2007 Jul 28;13(28):3806-15. Published online 2007 Jul 28. doi: 10.3748/wjg.v13.i28.3806
7. Meehan K, Vella LJ. The contribution of tumour-derived exosomes to the hallmarks of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53(2):121-31. Epub 2015 Oct 19. doi: 10.3109/10408363.2015.1092496
8. de Almagro MC, Vucic D. The inhibitor of apoptosis (IAP) proteins are critical regulators of signaling pathways and targets for anti-cancer therapy. *Exp Oncol.* 2012 Oct;34(3):200-11. <https://pdfs.semanticscholar.org/6696/e464807cd6f48506765e346faa48f3d519f1.pdf>
9. Jaiswal PK, Goel A, Mittal RD. Survivin: A molecular biomarker in cancer. *Indian J Med Res.* 2015 Apr;141(4):389-97. doi: 10.4103/0971-5916.159250
10. Yeh TC, Bratton SB. Caspase-dependent regulation of the ubiquitin-proteasome system through direct substrate targeting. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Aug 27;110(35):14284-89. doi: 10.1073/pnas.1306179110
11. Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family. *EMBO Rep.* 2006 Oct;7(10):988-94. doi: 10.1038/sj.embor.7400795
12. Suzuki Y, Nakabayashi Y, Takahashi R. Ubiquitin-protein ligase activity of X-linked inhibitor of apoptosis protein promotes proteasomal degradation of caspase-3 and enhances its anti-apoptotic effect in Fas-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jul 17;98(15):8662-67. doi: 10.1073/pnas.161506698
13. Chantalat L, Skoufias DA, Kleman JP, Jung B, Dideberg O, Margolis RL. Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual alpha-helical extensions. *Mol Cell.* 2000 Jul;6(1):183-89. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(05\)00020-1](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(05)00020-1)
14. Dohi T, Okada K, Xia F, Wilford CE, Samuel T, Welsh K, Marusawa H, Zou H, Armstrong R, Matsuzawa S, Salvesen GS, Reed JC, Altieri DC. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis. *J Biol Chem.* 2004 Aug 13;279(33):34087-90. doi: 10.1074/jbc.C400236200
15. Caldas H, Fangusaro JR, Boué DR, Holloway MP, Altura RA. Dissecting the role of endothelial SURVIVIN DeltaEx3 in angiogenesis. *Blood.* 2007 Feb 15;109(4):1479-89. doi: 10.1182/blood-2006-02-003749
16. Altieri DC. Targeting survivin in cancer. *Cancer Lett.* 2013 May 28;332(2):225-28. doi: 10.1016/j.canlet.2012.03.005
17. Jeyaparakash AA, Klein UR, Lindner D, Ebert J, Nigg EA, Conti E. Structure of a Survivin-Borealin-INCENP core complex reveals how chromosomal passengers travel together. *Cell.* 2007 Oct 19;131(2):271-85. doi: 10.1016/j.cell.2007.07.045
18. Ghosh JC, Dohi T, Raskett CM, Kowalik TF, Altieri DC. Activated checkpoint kinase 2 provides a survival signal for tumor cells. *Cancer Res.* 2006 Dec 15;66(24):11576-79. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3095

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F, eds. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year

2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017 Apr;66(4):683-91. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912

3. Tiuliandin SA, Nosov DA, Perevodchikova NI, red. Minimal'nye klinicheskie rekomendatsii Evropeiskogo Obshchestva Meditsinskoi Onkologii (ESMO). Moscow, RF; 2010. 436 p. https://rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf https://rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf (in Russ.)

19. Hoffman WH, Biade S, Zilfou JT, Chen J, Murphy M. Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p53. *J Biol Chem.* 2002 Feb 1;277(5):3247-57. doi: 10.1074/jbc.M106643200
20. Sam MR, Tavakoli-Mehr M, Safaralizadeh R. Omega-3 fatty acid DHA modulates p53, survivin, and microRNA-16-1 expression in KRAS-mutant colorectal cancer stem-like cells. *Genes Nutr.* 2018 Apr 2;13:8. doi: 10.1186/s12263-018-0596-4. eCollection 2018
21. Grossman D, Kim PJ, Blanc-Brude OP, Brash DE, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Transgenic expression of survivin in keratinocytes counteracts UVB-induced apoptosis and cooperates with loss of p53. *J Clin Invest.* 2001 Oct;108(7):991-99. doi: 10.1172/JCI13345
22. Yamamoto T, Manome Y, Nakamura M, Tanigawa N. Downregulation of survivin expression by induction of the effector cell protease receptor-1 reduces tumor growth potential and results in an increased sensitivity to anticancer agents in human colon cancer. *Eur J Cancer.* 2002 Nov;38(17):2316-24. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00247-2
23. Sommer KW, Schamberger CJ, Schmidt GE, Sasgary S, Cerni C. Inhibitor of apoptosis protein (IAP) survivin is upregulated by oncogenic c-H-Ras. *Oncogene.* 2003 Jul 3;22(27):4266-80. doi: 10.1038/sj.onc.1206509
24. You L, He B, Xu Z, Uematsu K, Mazieres J, Mikami I, Reguart N, Moody TW, Kitajewski J, McCormick F, Jablons DM. Inhibition of Wnt-2-mediated signaling induces programmed cell death in non-small-cell lung cancer cells. *Oncogene.* 2004 Aug 12;23(36):6170-74. doi: 10.1038/sj.onc.1207844
25. Mobahat M, Narendran A, Riabowol K. Survivin as a preferential target for cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2014 Feb 13;15(2):2494-16. doi: 10.3390/ijms15022494
26. Babaei E, Mowla SJ, Shariat Torbaghan S, Emadi Baygi M. Detection of surviving gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue of human osteosarcoma: its potential usefulness in diagnosis and prognosis of bone tumors. *IBJ.* 2006;10(1):39-45. <https://ibj.pasteur.ac.ir/article-1-343-en.pdf>
27. Adida C, Berrebi D, Peuchmaur M, Reyes-Mugica M, Altieri DC. Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma. *Lancet.* 1998 Mar 21;351(9106):882-83. doi: 10.1016/S0140-6736(05)70294-4
28. Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998 Nov 15;58(22):5071-74. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/58/22/5071.full.pdf>
29. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med.* 1997;(3):917-21. doi:10.1038/nm0897-917
30. Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Res.* 1998 May 1;58(9):1808-12.
31. Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:46-54. doi:10.1038/nrc968
32. Poomsawat S, Punyasingh J, Vejchapiat P. Overexpression of survivin and caspase 3 in oral carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014 Jan;22(1):65-71. doi: 10.1097/PAI.0b013e31828a0d0c
33. Yong-Gang Lv, Fang Yu, Qing Yao, Jiang-Hao Chen, Ling Wang. The role of survivin in diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer. *J Thorac Dis.* 2010 Jun;2(2):100-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256445/>
34. Vandghanooni S, Eskandani M, Montazeri V, Halimi M, Babaei E, Feizi MA. Survivin-deltaEx3: a novel biomarker for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2011 Jul-Sep;7(3):325-30. doi: 10.4103/0973-1482.87038
35. Mohamed S, Yasufuku K, Nakajima T, Hiroshima K, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, Sekine Y, Shibuya K, Agamy G, El-Shahhat H, Fujisawa T, Yoshino I. Nuclear survivin in pN2 nonsmall cell lung cancer: prognostic and clinical implications. *Eur Respir J.* 2009 Jan;33(1):127-33. doi: 10.1183/09031936.00068708
36. Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998 Nov 15;58(22):5071-74. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/58/22/5071.full.pdf>
37. Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, Okuda J, Watanabe I, Yamamoto T, Tanaka K, Tenjo T, Tanigawa N. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. *Cancer.* 2001 Jun 1;91(11):2026-32. doi: 10.1002/1097-0142(20010601)91:11<2026::AID-CNCR1228>3.0.CO;2-E
38. Lin LJ, Zheng CQ, Jin Y, Ma Y, Jiang WG, Ma T. Expression of survivin protein in human colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2003 May;9(5):974-77. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.974
39. Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet.* 2003 Jul 19;362(9379):205-9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13910-4
40. Jakubowska K, Pryczynicz A, Dymicka-Piekarska V, Famulski W, Guziska-Ustymowicz K. Immunohistochemical expression and serum level of survivin protein in colorectal cancer patients. *Oncology Letters.* 2016;12(5):3591-97. doi:10.3892/ol.2016.5075
41. Kalliakmanis JG, Kouvidou Ch, Latoufis C, Kouvatseas G, Anagnostakis D, Papatheodoridis G, Koskinas J, Archimandritis A. Survivin expression in colorectal carcinomas: correlations with clinicopathological parameters and survival. *Dig Dis Sci.* 2010 Oct;55(10):2958-64. doi: 10.1007/s10620-009-1088-6
42. Choi J, Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012 Feb;32(2):559-64. <http://ar.iiarjournals.org/content/32/2/559.full.pdf+html>
43. Hernandez JM, Farma JM, Coppola D, Hakam A, Fulp WJ, Chen DT, Siegel EM, Yeatman TJ, Shibata D. Expression of the antiapoptotic protein survivin in colon cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2011 Sep;10(3):188-93. doi: 10.1016/j.clcc.2011.03.014
44. Krieg A, Werner TA, Verde PE, Stoecklein NH, Knoefel WT. Prognostic and clinicopathological significance of survivin in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Jun 3;8(6):e65338. doi: 10.1371/journal.pone.0065338. Print 2013.
45. Shen C, Hu L, Xia L, Li Y. Quantitative real-time RT-PCR detection for survivin, CK20 and CEA in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Nov;38(11):770-76. doi: 10.1093/jjco/hyn105
46. Rödel F, Hoffmann J, Distel L, Herrmann M,

Noisternig T, Papadopoulos T, Sauer R, Rödel C. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer Res.* 2005 Jun 1;65(11):4881-87. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3028

47. Sprenger T, Rödel F, Beissbarth T, Conradi LC, Rothe H, Homayounfar K, Wolff HA, Ghadimi BM, Yildirim M, Becker H, Rödel C, Liersch T. Failure of down-regulation of survivin following neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer is associated with distant metastases and shortened survival. *Clin Cancer Res.* 2011 Mar 15;17(6):1623-31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2592

48. Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC.

Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J Invest Dermatol.* 1999 Dec;113(6):1076-81. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00776.x

49. Blanc-Brude OP, Mesri M, Wall NR, Plescia J, Dohi T, Altieri DC. Therapeutic targeting of the survivin pathway in cancer: initiation of mitochondrial apoptosis and suppression of tumor-associated angiogenesis. *Clin Cancer Res.* 2003 Jul;9(7):2683-92. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/7/2683>

50. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol.* 2013 Jul;31(7):397-405. doi: 10.1016/j.tibtech.2013.04.004

Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра онкологии с курсами лучевой
диагностики, лучевой терапии,
ФПК и ПК,
тел. +375-33-900-44-00,
e-mail: dr.orehva@yandex.ru,
Орехва Андрей Владимирович

Address for correspondence

210023, The Republic of Belarus,
Vitebsk, Frunze Ave., 27,
Vitebsk State Medical University,
Department of Oncology with
The Courses of Radiology, Radiation Therapy,
Faculty of Training and Retraining
Of the Medical Specialists.
Tel.: +375-33-900-44-00,
e-mail: dr.orehva@yandex.ru,
Andrey V. Orehva

Сведения об авторах

Орехва Андрей Владимирович, врач-онколог-хирург онкологического абдоминального отделения, Витебский областной клинический онкологический диспансер, соискатель кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, кафедра онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0001-9145-4216>

Шляхтунов Евгений Александрович, доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, кафедра онкологии с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

Семенов Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>

Information about the authors

Orehva Andrey V., Surgeon-Oncologist of the Oncological Abdominal Unit, Vitebsk Regional Clinical Oncology Center, Applicant of the Department of Oncology with the Courses of Radiology, Radiation Therapy, the Faculty of Training and Retraining of the Medical Specialists, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0001-9145-4216>

Shliakhtunou Yauheni A., Associate Professor of the Department of Oncology with the Courses of Radiology, Radiation Therapy, the Faculty of Training and Retraining of the Medical Specialists, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0002-5906-5373>

Semenov Valeri M., MD, Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>

Информация о статье

Получена 14 марта 2018 г.
Принята в печать 24 сентября 2018 г.
Доступна на сайте 28 февраля 2019 г.

Article history

Arrived 14 March 2018
Accepted for publication 24 September 2018
Available online 28 February 2019

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования¹,
Республиканский научно-практический центр детской хирургии²,
Белорусский государственный медицинский университет³, г. Минск,
Республика Беларусь

Среди доброкачественных опухолевых и опухолеподобных образований у детей значительную долю (около 25%) составляют образования сосудистого происхождения. В соответствии с современными представлениями сосудистые образования (аномалии) разделяются на две основные группы: сосудистые опухоли (характеризуются ростом за счет пролиферации клеток) и сосудистые мальформации (структурные аномалии развития сосудов).

Механизм действия лекарственных средств для системного лечения сосудистых образований направлен на подавление пролиферации и ангиогенеза, поэтому такое лечение применяется в основном в отношении сосудистых опухолей.

Наиболее значимой доброкачественной сосудистой опухолью детского возраста является инфантильная (младенческая) гемангиома. Отличительными чертами ИГ как самостоятельной нозологической единицы являются характерное клиническое течение с периодом пролиферации и последующей инволюции, GLUT-1 позитивное окрашивание опухолевой ткани при иммуногистохимическом исследовании, а также эффективность применения бета-блокаторов, в частности, неселективного бета-блокатора пропранолола, к настоящему времени завоевавшего одно из главных мест в лечении этого вида сосудистых опухолей.

Исследования последних лет демонстрируют наличие в определенных сосудистых мальформациях молекулярно-генетических изменений, касающихся нарушения регуляции клеточного цикла и развития сосудистой сети. Для улучшения клинического течения некоторых сосудистых мальформаций может также применяться медикаментозное лечение.

В статье представлена современная классификация и терминология сосудистых аномалий, описаны возможности медикаментозного лечения сосудистых опухолей и опухолеподобных образований, приведены некоторые аспекты их патогенеза, определяющие перспективы новых фармакотерапевтических подходов к лечению.

Ключевые слова: гемангиома, сосудистые мальформации, сосудистые новообразования, инфантильная гемангиома, пропранолол, бета-блокаторы, таргетная терапия

Vascular lesions constitute a considerable part (about 25%) of pediatric benign tumors and tumor-like masses. According to up-to-date understanding of vascular lesions (anomalies) they are divided into two main groups: vascular tumors (characterized by growth through cell proliferation) and vascular malformations (structural abnormalities of vessels development).

The mechanism of action of drugs for vascular lesions systemic medication aims at proliferation and angiogenesis, therefore that kind of management has implement mostly to vascular tumors.

The most significant pediatric benign vascular tumor is infantile hemangioma (IH). The distinctive features of IH, as a separate nosology, are its typical clinical course with phases of proliferation and subsequent involution, GLUT1 expression at immune-histochemical staining, and also positive response to beta-blockers treatment, in particular, to non-selective beta-blocker propranolol that, at present, has got a main place in the management of this kind of vascular tumors.

In certain vascular malformations molecular-genetic researches of recent years have demonstrated alterations relating to cell cycle regulation and vasculature development. For clinical course improvement of some vascular malformations, a medical treatment can be also applied.

The article presents an up-to-date vascular lesions classification and terminology, describes options of medical management for vascular tumors and tumor-like masses, provides some of their pathogenetic aspects that determine the prospects of new pharmaco-therapeutic approaches to vascular anomalies management.

Keywords: hemangioma, vascular malformations, vascular neoplasms, infantile hemangioma, propranolol, beta blockers, targeted treatment

