

НЕОАНГИОГЕНЕЗ И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

© Родион Владимирович Кораблев, Андрей Глебович Васильев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет 194000, Санкт-Петербург, Литовская, 2

Контактная информация: Родион Владимирович Кораблев – аспирант кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. E-mail: u-soul77@mail.ru.

РЕЗЮМЕ. Формирование и развитие в опухоли новых сосудов (неоангиогенез) — актуальная проблема для специалистов-онкологов. Ангиогенез — один из ключевых компонентов патогенеза опухолевого процесса. Несмотря на способность опухолевых клеток длительное время существовать в условиях дефицита кислорода и питательных субстратов, без кровеносных сосудов опухоль теряет способность к росту и метастазированию. Точно так же, без эффективной сети кровоснабжения опухоли химиотерапевтические препараты не в состоянии достигнуть всех участков опухоли в необходимых концентрациях. В последние десятилетия большие успехи в изучении неоангиогенеза при злокачественных новообразованиях обусловлены новыми молекулярно-биологическими и биохимическими методами, позволившими выявить целый ряд биологически активных соединений, принимающих участие в механизмах активации и ингибирования ангиогенеза. Ингибирование ангиогенеза применяется при лечении злокачественных новообразований и их метастазов, а также доброкачественных опухолей. Использование антиангиогенных препаратов с целью подавления опухолевого роста, несмотря на перспективность, до сих пор ограничено. Ряд исследований свидетельствуют о низкой эффективности ингибиторов ангиогенеза при некоторых видах рака, а также об усилении токсичности химиопрепаратов и сокращения безрецидивного периода на фоне таргетной ангиангиогенной терапии. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости более детального изучения взаимосвязи опухолевого роста и ангиогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоангиогенез, опухоль, антиангиогенная терапия, микроциркуляция.

NEOANGIOGENESIS AND TUMOR GROWTH

© Rodion V. Korablev, Andrey G. Vasilyev

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Rodion V. Korablev – Postgraduate Student. Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. E-mail: u-soul77@mail.ru.

ABSTRACT. The formation and development of new vessels (neoangiogenesis) in the tumor is an urgent problem for oncologists. Angiogenesis is one of the key components of malignant growth pathogenesis. In spite of tumor cells unique ability to cope with hypoxia and nutrients' deficiency, without blood vessels the tumor loses its ability to grow and metastasize. On the other hand without an effective tumor blood supply network, chemotherapeutic drugs are unable to reach all areas of the tumor at the required concentrations. In recent decades, great success in the study of neoangiogenesis in malignant tumors took place due to novel molecular biological and biochemical methods that have made it possible to identify a number of angiogenesis activators and inhibitors. The inhibition of neoangiogenesis may be used in the treatment of malignant neoplasms and their metastases, as well as benign tumors. The use of anti-angiogenic drugs for tumor growth suppression in Oncology till nowadays is limited. Some of the studies associate targeted anti-angiogenic therapy low effectivity in certain types of cancer with increased toxicity of chemotherapy and a reduction in the relapsing-free period. The relationship between tumor growth and angiogenesis requires further investigation.

KEYWORDS: neoangiogenesis, tumor, anti-angiogenic therapy, microcirculation.

В физиологических условиях ангиогенез, т.е. формирование и развитие сосудов в ткани является строго ограниченным процессом, а его регуляция представляет собой баланс активности про- и антиангиогенных факторов, мишенью которых являются в основном эндотелиоциты, а также гладкие миоциты и компоненты соединительнотканного матрикса сосудистой стенки. Индукция ангиогенеза наблюдается при ряде патологических процессов: гипоксия тканей, репарация поврежденных фрагментов тканей, рост и развитие тканей (в том числе патологических типах тканевого роста) [5, 34, 44, 49, 55]. Ключевым стимулом для инициации ангиогенеза является состояние, при котором метаболические потребности ткани в кислороде превышают перфузионную способность сосудов [4, 7, 8, 10, 17, 18].

В условиях гипоксии происходит активация проангиогенных генов, что приводит к экспрессии активаторов ангиогенеза и запуску механизмов образования новых сосудов для возобновления трофики участков поврежденных тканей. По достижении необходимого эффекта происходит активация антиангиогенных генов, экспрессируются ингибиторы ангиогенеза, и рост сосудов останавливается. В частности, процессы ангиогенеза контролируются геном Гиппель-Ландау (VHL) [11, 16, 20].

Процесс ангиогенеза включает в себя несколько этапов. На первом этапе активированные перициты, тесно контактирующие с эндотелием, укорачивают свои отростки, происходит ослабление межклеточных контактов. Перициты проецируются в периваскулярное пространство, и возникает диссоциация перицитов и эндотелия [3, 35, 36]. Эндотелиальные клетки начинают продуцировать ферменты, в том числе матриксные металлопротеиназы (MMPs), катепсины, активаторы плазминогена, приводящие к деградации базальной мембраны, причем матриксные металлопротеиназы являются основными протеолитическими энзимами, принимающими участие в этом процессе. При расщеплении белков внеклеточного матрикса образуются их фрагменты, оказывающие как про-, так и антиангиогенные эффекты. Лизис белков внеклеточного матрикса регулируется ингибиторами протеаз (uPA, PAI). Ослабление межклеточных контактов между эндотелиоцитами и разрушение базальной мембраны проводят ко второму этапу ангиогенеза - миграции эндотелиоцитов в периваскулярное пространство, осуществляемой при участии молекул клеточной адгезии, лигандами для которых служат белки внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин, витронектин) [1, 39, 41, 42].

На следующих этапах клетки эндотелия начинают активно пролиферировать, формируя каналоподобные структуры, впоследствии модифицирующиеся в новые зрелые кровеносные сосуды. Отдельные микрососуды начинают объединяться в общую циркуляторную сеть, через которую осуществляется перфузия тканей.

При патологических типах тканевого роста неоангиогенез является одним из показателей перехода клеток от состояния гиперплазии к состоянию неоплазии, т.е. перехода от состояния контролируемого клеточного роста в состояние неконтролируемого. Помимо этого, неоваскуляризация солидных опухолей является одним из показателей их метастатического

потенциала и индикатором прогноза при онкологических заболеваниях различной локализации [2, 13, 14, 33].

На обильное кровоснабжение в опухолях впервые обратил внимание Р. Вирхов еще в 1865 году. Однако прорыв в понимании роли неоангиогенеза в развитии злокачественных новообразований был сделан только в 1971 г. J. Folkman, впервые предположившим, что рост опухолей, превышающих в диаметре несколько миллиметров, возможен только в случае формирования капиллярной сети, который можно остановить прекращением кровоснабжения [35]. Эта концепция была признана научным сообществом и послужила почвой для обширных исследований ингибиторов ангиогенеза в лечении онкологических заболеваний.

Долгое время считалось, что опухоли размером от 1 до 2 кубических миллиметров не васкуляризованы, но при объеме опухоли более 2 кубических миллиметров опухолевые клетки, расположенные в центре новообразования, испытывают состояние гипоксии, что является одним из пусковых механизмов опухолевого неоангиогенеза [33]. Однако современная точка зрения иная.

Исследование, проведенное С. Li, демонстрирует, что у мышей линии BALB/с опухолевый неоангиогенез начинается на раннем этапе, когда опухоль состоит примерно из 100–300 клеток (через 6 суток после имплантации опухолевых клеток животным). Через двое суток в микроопухоли, содержащей более 400 клеток, формируются сосуды, в которых уже находятся эритроциты [45].

In vivo рост новых сосудов детерминирован балансом активирующих и ингибирующих сигналов, влияющих на процесс неоангиогенеза. Ключевыми активаторами ангиогенеза являются факторы, входящие в семейство VEGF. Впервые данные соединения были описаны N. Ferrara в 1989 г., как гепарин-связывающие ангиогенные факторы роста, оказывающие специфическое митогенное воздействие на эндотелиальные клетки [31]. Семейство VEGF включает 5 факторов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный ростовой фактор (PLGF). VEGF-A является основным фактором, стимулирующим митоз эндотелиоцитов, способствующим формированию новых капилляров, а также фактором, усиливающим сосудистую проницаемость. VEGF-B играет роль в регуляции деградации внеклеточного матрикса, клеточной адгезии и миграции, а VEGF-C и VEGF-D участвуют, главным образом, в лимфангиогенезе. PLGF в большом количестве экспрессируется трофобластом, определяя развитие сосудистой сети в плаценте [28, 37, 47].

Биологические эффекты VEGF опосредуются его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, типичными рецепторными тирозинкиназами (трансмембранными гликопротеидами с молекулярной массой 170–235 кДа). VEGFR-1 экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках, моноцитах и эндотелиоцитах. VEGFR-2 помимо эндотелиоцитов экспрессируется на эндотелии лимфатических сосудов, в то время как VEGFR-3 экспрессируется только на эндотелии лимфатических сосудов [51].

VEGF может рассматриваться как фактор, способствующий выживанию клеток. Показано, что VEGF способен защи-

щать эндотелиальные клетки от апоптоза в условиях невосприимчивости [40]. Согласно многочисленным данным, VEGF способен усиливать проницаемость сосудистой стенки [12, 15]. По данным Senger, VEGF способен усиливать проницаемость коллоидных белков в 50000 раз сильнее гистамина, что может рассматриваться как важный фактор, обуславливающий повышенное протекание плазмы и диapedез, сопровождающие онкологические заболевания [32]. Другим важным эффектом VEGF является усиление миграции лейкоцитов и гемопоэтических стволовых клеток через эндотелий. VEGF, являясь хемоаттрактантом для CD34+/CD133+ клеток, обеспечивает их рекрутинг из костного мозга и последующую миграцию в зоны ишемии или к опухолевому узлу [23]. Наконец, VEGF — фактор, играющий важнейшую роль в развитии сосудистого русла в эмбриогенезе. По данным Ferrara et al., эмбрионы мышей с индуцированной мутацией гена VEGF в эмбриональных стволовых клетках погибали между 11 и 12 сутками развития, при этом у эмбрионов были отмечены многочисленные пороки развития [31].

Помимо белков семейства VEGF способностью индуцировать ангиогенез обладают целый ряд соединений: фактор роста фибробластов (FGF), ангиопоэтины (Ang 1–4), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующие факторы роста (TGF- α и TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), оксид азота (NO), интерлейкины (ИЛ-8) [17, 21, 52].

Нормальные клетки обычно экспрессируют низкие уровни активаторов ангиогенеза, что компенсируется гиперпродукцией ингибиторов [2, 17]. В процессе бласттрансформации, в условиях нарастающей гипоксии клетки поэтапно приобретают гиперангиогенный фенотип путем снижения секреции ингибиторов и увеличением продукции индукторов ангиогенеза [24, 43].

Продуцируемые неопластическими клетками ангиогенные факторы способствуют привлечению в опухолевую зону клеток-участников воспалительной реакции (лимфоцитов, макрофагов, тромбоцитов, тучных клеток и др.), приводящей к продукции целой палитры цитокинов (TNF, IL-1, IL-2, IL-8 и др.), усиливающих митогенный потенциал эндотелиоцитов [19, 32].

В результате этих процессов происходит ангиогенное переключение эндотелиальных клеток и приобретение ими ангиогенного фенотипа, что сопровождается повышенной экспрессией множества тирозинкиназных рецепторов (VEGF-R, Tie-1, Tie-2, Erb2/HER и др.) [27, 46]. При этом происходит потеря чувствительности эндотелиоцитов к антипролиферативным вазоактивным факторам, секретируемым перитцитами [6].

Из-за продукции неопластическими клетками оксида азота, являющегося мощным вазодилататором, на фоне гиперпродукции VEGF опухолевые сосуды становятся более проницаемыми, им присуща большая плотность на единицу площади (плотность микрососудов опухоли) [26].

Результатом их совместного действия является увеличение расстояния между соседними эндотелиоцитами, при этом промежутки заполняются микротромбами, а базальная мембрана начинает разрываться под действием металлопротеи-

наз (MMPs). Формирование сосудистой сети опухоли сопровождается гиалинозом стенок, внутривенными геморагиями и плазморагиями. Клинически подобные изменения сосудистой сети опухоли приводят к кровотечениям из опухолевого узла и формированию асцита [22].

Вышеописанные процессы приводят к ремоделированию сосудов опухоли, с формированием сосудистой сети с нарушенной архитектурой (взаиморасположением сосудистой сети «в пространстве») [48]. Морфологически сосудистое русло опухоли атипично и составляет значительную часть опухолевой стромы. Системы артериол, венул и капилляров, присущей большинству здоровых органов, нет. В опухолевых кровеносных сосудах отсутствует монослой эндотелиальных клеток, а сами сосуды являются рыхлыми и беспорядочно связанными друг с другом.

Макроскопически сосудистая перфузия опухоли может быть центральной и периферической. В центре опухолей с периферическим типом сосудистой перфузии имеются крупные участки некроза, а в опухолях с центральным типом сосудистого русла наоборот. Однако эти фенотипы внутри опухоли во многом перекрываются, причем в одной части опухоли может быть любой из этих двух типов кровоснабжения. Кроме того, из-за недостаточности стромального компонента многие сосуды опухоли находятся в спавшемся состоянии и микроскопически выглядят извитыми, расширенными, с множеством слепых петель, выростов и малочисленными анастомозами. Подобные различия в структуре сосудов отражаются на кровотоке внутри опухоли, который является непредсказуемым, что создает сложности с доставкой химиотерапевтических препаратов во все участки опухоли [54].

Поскольку при опухолевом процессе наблюдается постоянное увеличение клеточной массы, в опухолевой ткани постоянно идет процесс неоваскуляризации для поддержания адекватной плотности сосудистой сети. В связи с этим большое значение придается соединениям, способным ингибировать рост новых кровеносных сосудов в опухолевом узле [19].

В настоящий момент число известных ингибиторов ангиогенеза превышает 1000, и многие из них рассматриваются в качестве лекарственных препаратов в комбинации с традиционной цитостатической терапией, в том числе благодаря возможности за счет фармакодинамического действия преодолевать механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолей.

Действие ингибиторов неоангиогенеза основано на блокировании рецепторов проангиогенных факторов, угнетении пролиферации и миграции эндотелиальных клеток или же на подавлении мобилизации их клеток-предшественников из костного мозга. Данная терапия оказывает менее токсичное действие на организм пациента и в отличие от химиотерапии не действует напрямую на опухолевые клетки, что приводит к резистентности к противоопухолевым препаратам в меньшем проценте случаев. Применение антиангиогенных препаратов обуславливает подавление роста не только самого опухолевого узла, но и его метастазов. Подобная терапия может ис-

пользоваться для предупреждения возникновения рецидивов у групп повышенного риска [25, 30].

Ряд исследований указывают на недостаточность блокирования какого-либо одного фактора роста сосуда или его рецепторов для регрессии опухоли, поскольку в васкуляризации опухоли принимает участие множество факторов, инициирующих ангиогенез, и злокачественные опухоли могут проявлять способность к дальнейшему росту и обеспечению себя сетью кровеносных сосудов [6, 9, 29]. Помимо этого опухоль может получать кислород и пластические субстраты от уже имеющихся сосудов, и дальнейший рост опухоли продолжается вокруг них. Некоторые злокачественные опухоли могут сохранять способность к росту в отсутствии кислорода.

В ряде исследований приводятся данные о низкой эффективности ингибиторов ангиогенеза при некоторых видах рака, а также об усилении токсичности химиопрепаратов и сокращении безрецидивного периода на фоне таргетной ангиогенной терапии [38, 57].

При этом применение антиангиогенных лекарственных средств не всегда хорошо переносится пациентами и сопровождается целым рядом побочных эффектов, среди которых повышение артериального давления, кровотечения различной локализации, диарея, общая слабость [29]. В анализе, приведенном Bergers, сообщается о переходящей пользе ингибиторов ангиогенеза с последующим возобновлением роста и прогрессией опухоли [22].

Несмотря на это, антиангиогенная терапия эффективна при колоректальном раке, раке молочной железы, раке почки, ряде гемаобластозов, немелкоклеточном раке легкого, раке яичников [50, 53, 56].

На сегодняшний день не вызывает сомнений двусторонний характер взаимодействия в системе «кровеносные сосуды-опухоль». Активность неоангиогенеза оказывает существенное влияние на прогрессию опухоли и ее метастатический потенциал. В равной мере опухолевый процесс влияет на скорость роста новых кровеносных сосудов.

Накопление научных данных о закономерностях взаимовлияния опухолевого роста и ангиогенеза является важным шагом к эффективной терапии злокачественных опухолей и увеличению продолжительности жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амчиславский Е. И., Соколов Д. И., Старикова Э. А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза. Медицинская иммунология. 2003; 5 (5-6): 493–506.
2. Антонов В. Г., Козлов В. К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (1): 8–19.
3. Барышников А. Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. Практическая онкология. 2003; 4 (3): 127–130.
4. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., Кравцова А.А., Казиханова С.Р., Хайрутдинов В.Р., Хведелидзе М.Г. Изменение гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; № 5: 88–90.
5. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие (под редакцией профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева). СПб.; 2014.
6. Иванцов А.О., Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Анисимова Е.А., Имянитов Е.Н. Молекулярные маркеры чувствительности и резистентности карцином толстой кишки к терапии антагонистами EGFR. Сибирский онкологический журнал. СПб.; 2016; Т. 15 (1): 59–66.
7. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. Санкт-Петербург, 2007.
8. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Ленинград, 1971.
9. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Артериальная гипертензия на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция? Опухоли головы и шеи. 2017; Т. 7 (2): 70–80.
10. Спринджук М. В. Ангиогенез: значение в современной медицине, ключевые аспекты патогенеза, проблемы оценки изображений, полученных при исследовании гистологических микропрепаратов. Спринджук М. В., М. В. Фридман М. В. Медицинская панорама. Минск; 2009; N 10: 5–9.
11. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; Т. 5 (2): С. 81–87.
12. Трашков А. П., Васильев А. Г., Дементьева Е. А., Беспалов В. Г., Панченко А. В., Муразов Я. Г. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 148–153.
13. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; Т. 78 (3): 17–21.
14. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., Хайцев Н.В., Марченко С.П., Наумов А.Б., Колесниченко А.В., Хубулава Г.Г., Суворов В.В., Кравцова А.А. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Педиатр. 2012; Т. 3 (2): 3–19.
15. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; Т. 158 (10): 500–502.
16. Трашков А.П., Панченко А.В., Кораблев Р.В., Юрова М.Н., Егормин П.А., Черненко Н.А., Попович И.Г., Тындык М.Л., Артеменко М.Р., Верлов Н.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Возрастная динамика маркеров ангиогенеза у трансгенных HER-2/NEU (FVB/N) мышей с высокой частотой развития аденокарцином молочной железы. Вопросы онкологии. 2015; Т. 61 (4): 642–646.
17. Трашков А.П., Верлов Н.А., Цыган Н.В., Артеменко М.Р., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Кораблев Р.В., Верлова Т.А. Про-



- блема регуляции неоплазии: механизмы и перспективы практического применения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2015; N 4: 11–17.
18. Хайцев Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г., Кравцова А.А., Малинина. Н.Л. Влияние предварительной тренировки к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при ионизирующем облучении. Педиатр. 2012; Т. 3 (2): 37–39.
 19. Al-Husein B., Abdalla M., Trepte M., Deremer D.L., Somanath P.R. Antiangiogenic therapy for cancer: an update. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(12): 1095–111.
 20. Basic V.T., Jacobsen A., Sirsjo A., Abdel-Halim S.M. TNF stimulation induces VHL overexpression and impairs angiogenic potential in skeletal muscle myocytes. *Int J Mol Med*. 2014; 34(1): 228–36.
 21. Barlesi F., Scherpereel A., Rittmeyer A., Pazzola A., Ferrer Tur N., Kim J.H., Ahn M.J., Aerts J.G., Gorbunova V.N., Vikstrom A., Wong E.K., Perez-Moreno P., Mitchell L., Groen H.J. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: avarpel (MO22089). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (24): 3004–3011.
 22. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8: 592–603.
 23. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000; 407(6801): 249–57.
 24. Charlesworth P.J.S., Harris A.L. Mechanism of disease: angiogenesis in urologic malignancies. *Nature Clin. Pract.* 2006; 3: 157–169.
 25. Chebib R., Verlingue L., Cozic N., Faron M., Burtin P., Boige V., Hollebecque A., Malka D. Angiogenesis inhibition in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Semin Oncol*. 2017; 44(2): 114–128.
 26. Cheng H., Wang L., Mollica M., Wu S., Zuo L. Nitric oxide in cancer metastasis. *Cancer Lett*. 2014; 353(1): 1–7.
 27. Cheng H., Zhang J., Li J., Jia M., Wang Y., Shen H. Platelet-rich plasma stimulates angiogenesis in mice which may promote hair growth. *Eur J Med Res*. 2017; 22(1): 39.
 28. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012; 44(1): 1–9.
 29. Elice F., Rodeghiero F. Side effects of anti-angiogenic drugs. *Thrombosis Research*. 2012; 129: 50–3.
 30. Ellis L.M., Liu W., Fan F., Reinmuth N., Shaheen R.M., Jung Y.D., Ahmad S. Role of angiogenesis inhibitors in cancer treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Jul; 15(7 Suppl 8): 39–46.
 31. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H., Dowd M., Lu L., O'Shea K.S., Powell-Braxton L., Hillan K.J., Moore M.W. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996; 380(6573): 439–42.
 32. Ferrari G., Cook B.D., Terushkin V., Pintucci G., Mignatti P. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. *J Cell Physiol*. 2009; 219(2): 449–58.
 33. Folkman J. Fighting cancer by attacking its blood supply. *Sci Am*. 1996; 275: 150–4.
 34. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol*. 2002; 29: 15–18.
 35. Folkman J. The vascularization of tumors. *Sci Am*. 1976; 234(5): 58–64.
 36. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis-dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82(1): 4–6.
 37. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*. 1971; 133(2): 275–88.
 38. Gampenrieder SP, Westphal T, Greil R. Antiangiogenic therapy in breast cancer. *Memo*. 2017; 10(4): 194–201.
 39. Humphries M.J., Travis M.A., Clark K., Mould A.P. Mechanisms of integration of cells and extracellular matrices by integrins. *Biochem Soc Trans*. 2004; 32: 822–5.
 40. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M., Cogoli A., Witzing A., Faramarzi S., Wittfoht W., Paul M., Grimm D. Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation. *J Gravit Physiol*. 2004; 11(2): 199–200.
 41. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., Jelic S., Gorbunova V., Mroczko Z., Berzins J., Nagykalnai T., Wigler N., Renard J., Munier S., Weil C., Central Eastern E., Israel Pacitaxel Breast Cancer Study G. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(6): 1707–1715.
 42. Krikun G. Endometriosis, angiogenesis and tissue factor. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012: 306830.
 43. Lammers P.E., Horn L. Targeting angiogenesis in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11(10): 1235–47.
 44. Lash G.E., Innes B.A., Drury J.A., Robson S.C., Quenby S., Bulmer J.N. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012; 27(1): 183–95.
 45. Li C.Y., Shan S., Huang Q., Braun R.D., Lanzen J., Hu K., Lin P., Dewhirst M.W. Initial stages of tumor cell-induced angiogenesis: evaluation via skin window chambers in rodent models. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(2): 143–7.
 46. McCarthy M.J., Crowther M., Bell P.R., Brindle N.P. The endothelial receptor tyrosine kinase tie-1 is upregulated by hypoxia and vascular endothelial growth factor. *FEBS Lett*. 1998; 423(3): 334–8.
 47. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7(5): 359–71.
 48. Rafii S., Lyden D., Benezra R. et al. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 826–835.
 49. Roberts E., Cossigny D.A., Quan G.M. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Metastatic Prostate Cancer to the Skeleton. *Prostate Cancer*. 2013; 2013: 418340.
 50. Sato S, Itamochi H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24(1): 8–13.
 51. Senger D.R., Ledbetter S.R., Claffey K.P., Papadopoulos-Sergiou A., Peruzzi C.A., Detmar M. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor

through cooperative mechanisms involving the α v β 3 integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol.* 1996; 149(1): 293–305.

52. Sharpe K., Stewart G.D., Mackay A., Van Neste C., Rofe C., Berney D., Kayani I., Bex A., Wan E., O'Mahony F.C., O'Donnell M., Chowdhury S., Doshi R., Ho-Yen C., Gerlinger M., Baker D., Smith N., Davies B., Sahdev A., Boleti E., De Meyer T., Van Criekinge W., Beltran L., Lu Y.J., Harrison D.J., Reynolds A.R., Powles T. The Effect of VEGF-Targeted Therapy on Biomarker Expression in Sequential Tissue from Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(24): 6924–6934.
53. Silwal-Pandit L., Nord S., von der Lippe Gythfeldt H., Moller E.K., Fleischer T., Rodland E., Krohn M., Borgen E., Garred O., Olsen T., Vu P., Skjerven H., Fangberget A., Holmen M.M., Schlitting E., Wille E., Nordberg Stokke M., Moen Vollen H.K., Kristensen V., Langerød A., Lundgren S., Wist E., Naume B., Lingjorde O.C., Borresen-Dale A.L., Engebraaten O. The Longitudinal Transcriptional Response to Neoadjuvant Chemotherapy with and without Bevacizumab in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 28 (20): 1122–1229.
54. Thornton A.D., Ravn P., Winslet M., Chester K. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(12): 1456–63.
55. Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 127170.
56. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768–2801.
57. Zarrin B., Zarifi F., Vaseghi G., Javanmard S.H. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: Mechanisms at a glance. *J Res Med Sci.* 2017; 22:117.
5. Vasilyev A.G., Hajcev N.V., Trashkov A.P. Praktikum po patofiziologii [Pathophysiology]. Uchebnoe posobie (pod redakciej professorov A.G. Vasil'eva i N.V. Hajceva). Sankt-Peterburg; 2014. (In Russian)
6. Ivancov A.O., Janus G.A., Suspicyan E.N., Anisimova E.A., Imjanitov E.N. Molekuljarnye markery chuvstvitel'nosti i rezistentnosti karcinom tolstoj kishki k terapii antagonistami EGFR [Molecular markers of sensitivity and resistance of colon carcinoma for therapy with EGFR antagonists]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2016; 15 (1): 59–66. (In Russian)
7. Imyanitov E.N., Khanson K.P. Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty. [Molecular Oncology: clinical aspects.]. Sankt-Peterburg, 2007.
8. Knorre A.G. Embrional'nyy gistogenez (morfologicheskie ocherki). [Embryonic histogenesis (morphological essays)]. Leningrad, 1971.
9. Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Arterial'naja gipertonija na fone terapii onkologicheskikh zabolevanij ingibitorami angiogeneza: ser'eznoe prepjatstvie ili upravljajemaja reakcija? [Arterial hypertension on the background of therapy of oncological diseases with angiogenesis inhibitors: a serious obstacle or a controlled reaction?]. *Opuholi golovy i shei.* 2017; 7(2): 70–80. (In Russian)
10. Sprindzhuk M.V., Friedman M.V. Angiogenez: znachenie v sovremennoj medicine, ključevye aspekty patogeneza, problemy ocenki izobrazhenij, poluchennyh pri issledovanii gistologicheskikh mikro-preparatov [Angiogenesis: value in modern medicine, key aspects of pathogenesis, a problem of an assessment of the images received at research of histologic micropreparations]. *Medicinskaja panorama.* 2009; N10: 5–9. (In Russian)
11. Strukov D.V., Aleksandrovich Ju.S., Vasilyev A.G. Aktual'nye problemy sepsisa i septicheskogo shokax [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr.* 2014; 5 (2): 81–87. (In Russian)
12. Trashkov A.P., Vasilyev A.G., Dementieva E.A. et al. Sravnitel'naja harakteristika narushenij raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitii jeksperimental'nyh opuholej razlichnogo gistologicheskogo tipa [The comparative characteristic of hemostasis plasma components disorders in rats at development of experimental tumors of various histologic type]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2011; N1 (33): 148–153. (In Russian)
13. Trashkov A.P., Vasilyev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaja terapija mochekamennoj bolezni na razlichnyh modeljah porazhenija poček u krys [Metabolic therapy of urolithiasis in various models of kidney damage in rats. Experimental and clinical pharmacology]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija.* 2015; 78 (3): 17–21. (In Russian)
14. Trashkov A.P., Vasilyev A.G., N.V.'s Cygan et al. Antitromboticheskaja terapija v onkologii: sovremennoe sostojanie problemy i nereshennye voprosy [Antithrombotic therapy in oncology: current state of a problem and unresolved questions]. *Pediatr.* 2012; 3(2): 3–19. (In Russian)
15. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kajukova E.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'ev A.G., Anisimov V.N. Lejkemija R-388 u myshej linii CDF1 kak test-sistema opuhol'-associirovannogo neo-

REFERENCES

1. Amchislavsky E.I. Citokinovyj kontrol' processa angiogeneza [Cytokine control of angiogenesis process]. *Medicinskaja immunologija.* 2003; 5 (5–6): 493–506. (In Russian)
2. Antonov V. G., Kozlov V. I. Patogenez onkologicheskikh zabolevanij: immunnye i biohimicheskie fenomeny i mehanizmy. Vnekletochnye i kletochnye mehanizmy obshhej immunodepressii i immunnoj rezistentnosti [Pathogenesis of oncological diseases: immune and biochemical phenomena and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of the general immunosuppression and immune resistance]. *Citokiny i vospalenie.* 2004; 3(1): 8–19. (In Russian)
3. Baryshnikov A. Ju. Vzaimootnoshenie opuholi i immunnoj sistemy organizma [The relationship between the tumor and the human's immune system]. *Prakticheskaja onkologija.* 2003; 4 (3): 127–130. (In Russian).
4. Vasilyev A.G., Zaslavskij D.V., Trashkov A.P., Kravcova A.A., Kazihanova S.R., Hajrutdinov V.R., Hvedelidze M.G. Izmenenija gormonal'nogo statusa u pacientov s ochagovym vul'garnym psoriazom [Changes in hormonal status in patients with focal vulgar



- angiogeneza i giperkoaguljacii [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system of tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014; 158 (10): 500–502. (In Russian)
16. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Korablev R.V., Jurova M.N., Egor-min P.A., Chernenko N.A., Popovich I.G., Tyndyk M.L., Artemenko M.R., Verlov N.A., Vasil'ev A.G., Anisimov V.N. Vozrastnaja dinamika markerov angiogeneza u transgenykh HER-2/NEU (FVB/N) myshej s vysokoj chastotoj razvitija adenokarcinom molochnoj zhelezy [Age dynamics of angiogenesis markers in transgenic HER-2 / neu mice (FVB / N) mammary adenocarcinoma-prone mice]. *Voprosy onkologii*. 2015; 61 (4): 642–646. (In Russian).
17. Trashkov A.P., Verlov N.A., Cygan N.V., Artemenko M.R., Pechatnikova V.A., Vasilyev A.G., Korablev R.V., Verlova T.A. Problema reguljacii neoangiogeneza v onkologii: mehanizmy i perspektivy prakticheskogo primeneniya [The problem of neoangiogenesis's regulation in oncology: mechanisms and perspectives of practical application]. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2015; N 4: 11–17. (In Russian).
18. Hajcev N.V., Trashkov A.P., Vasilyev A.G., Kravcova A.A., Maljutina. N.L. Vlijanie predvaritel'noj trenirovki k gipoksii na uroven' naprjazheniya kisloroda v opuholi pri ionizirujushhem obluchenii [Effect of preliminary training on hypoxia on the level of oxygen tension in the tumor during ionizing irradiation]. *Pediatr*. 2012; 3 (2): 37–39. (In Russian).
19. Al-Husein B., Abdalla M., Trepte M., Deremer D.L., Somanath P.R. Antiangiogenic therapy for cancer: an update. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(12): 1095–111.
20. Basic V.T., Jacobsen A., Sirsjo A., Abdel-Halim S.M. TNF stimulation induces VHL overexpression and impairs angiogenic potential in skeletal muscle myocytes. *Int J Mol Med*. 2014; 34(1): 228–36.
21. Barlesi F., Scherpereel A., Rittmeyer A., Pazzola A., Ferrer Tur N., Kim J.H., Ahn M.J., Aerts J.G., Gorbunova V.N., Vikstrom A., Wong E.K., Perez-Moreno P., Mitchell L., Groen H.J. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: avaperl (MO22089). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (24): 3004–3011.
22. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8: 592–603.
23. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000; 407(6801): 249–57.
24. Charleswirth P.J.S., Harris A.L. Mechanism of disease: angiogenesis in urologic malignancies. *Nature Clin. Pract*. 2006; 3: 157–169.
25. Chebib R., Verlingue L., Cozic N., Faron M., Burtin P., Boige V., Hollebecque A., Malka D. Angiogenesis inhibition in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Semin Oncol*. 2017; 44(2): 114–128.
26. Cheng H., Wang L., Mollica M., Wu S., Zuo L. Nitric oxide in cancer metastasis. *Cancer Lett*. 2014; 353(1): 1–7.
27. Cheng H., Zhang J., Li J., Jia M., Wang Y., Shen H. Platelet-rich plasma stimulates angiogenesis in mice which may promote hair growth. *Eur J Med Res*. 2017; 22(1): 39.
28. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012; 44(1): 1–9.
29. Elice F., Rodeghiero F. Side effects of anti-angiogenic drugs. *Thrombosis Research*. 2012; 129: 50–3.
30. Ellis L.M., Liu W., Fan F., Reinmuth N., Shaheen R.M., Jung Y.D., Ahmad S. Role of angiogenesis inhibitors in cancer treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Jul; 15(7 Suppl 8): 39–46.
31. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H., Dowd M., Lu L., O'Shea K.S., Powell-Braxton L., Hillan K.J., Moore M.W. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996; 380(6573): 439–42.
32. Ferrari G., Cook B.D., Terushkin V., Pintucci G., Mignatti P. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. *J Cell Physiol*. 2009; 219(2): 449–58.
33. Folkman J. Fighting cancer by attacking its blood supply. *Sci Am*. 1996; 275: 150–4.
34. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol*. 2002; 29: 15–18.
35. Folkman J. The vascularization of tumors. *Sci Am*. 1976; 234(5): 58–64.
36. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis-dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82(1): 4–6.
37. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*. 1971; 133(2): 275–88.
38. Gampenrieder SP, Westphal T, Greil R. Antiangiogenic therapy in breast cancer. *Memo*. 2017; 10(4): 194–201.
39. Humphries M.J., Travis M.A., Clark K., Mould A.P. Mechanisms of integration of cells and extracellular matrices by integrins. *Biochem Soc Trans*. 2004; 32: 822–5.
40. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M., Cogoli A., Witzing A., Faramarzi S., Wittfoht W., Paul M., Grimm D. Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation. *J Gravit Physiol*. 2004; 11(2): 199–200.
41. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., Jelic S., Gorbunova V., Mrcic-Krmpotic Z., Berzins J., Nagykalnai T., Wigler N., Renard J., Munier S., Weil C., Central Eastern E., Israel Pacitaxel Breast Cancer Study G. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(6): 1707–1715.
42. Krikun G. Endometriosis, angiogenesis and tissue factor. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012: 306830.
43. Lammers P.E., Horn L. Targeting angiogenesis in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11(10): 1235–47.
44. Lash G.E., Innes B.A., Drury J.A., Robson S.C., Quenby S., Bulmer J.N. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012; 27(1): 183–95.
45. Li C.Y., Shan S., Huang Q., Braun R.D., Lanzen J., Hu K., Lin P., Dewhirst M.W. Initial stages of tumor cell-induced angiogenesis:



- evaluation via skin window chambers in rodent models. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(2): 143–7.
46. McCarthy M.J., Crowther M., Bell P.R., Brindle N.P. The endothelial receptor tyrosine kinase tie-1 is upregulated by hypoxia and vascular endothelial growth factor. *FEBS Lett.* 1998; 423(3): 334–8.
 47. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5): 359–71.
 48. Rafii S., Lyden D., Benezra R. et al. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 826–835.
 49. Roberts E., Cossigny D.A., Quan G.M. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Metastatic Prostate Cancer to the Skeleton. *Prostate Cancer.* 2013; 2013: 418340.
 50. Sato S, Itamochi H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012; 24(1): 8–13.
 51. Senger D.R., Ledbetter S.R., Claffey K.P., Papadopoulos-Sergiou A., Peruzzi C.A., Detmar M. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor through cooperative mechanisms involving the $\alpha v \beta 3$ integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol.* 1996; 149(1): 293–305.
 52. Sharpe K., Stewart G.D., Mackay A., Van Neste C., Rofe C., Berney D., Kayani I., Bex A., Wan E., O'Mahony F.C., O'Donnell M., Chowdhury S., Doshi R., Ho-Yen C., Gerlinger M., Baker D., Smith N., Davies B., Sahdev A., Boleti E., De Meyer T., Van Criekinge W., Beltran L., Lu Y.J., Harrison D.J., Reynolds A.R., Powles T. The Effect of VEGF-Targeted Therapy on Biomarker Expression in Sequential Tissue from Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(24): 6924–6934.
 53. Silwal-Pandit L., Nord S., von der Lippe Gythfeldt H., Moller E.K., Fleischer T., Rodland E., Krohn M., Borgen E., Garred O., Olsen T., Vu P., Skjerven H., Fangberget A., Holmen M.M., Schlittching E., Wille E., Nordberg Stokke M., Moen Volla H.K., Kristensen V., Langerod A., Lundgren S., Wist E., Naume B., Lingjorde O.C., Borresen-Dale A.L., Engebraaten O. The Longitudinal Transcriptional Response to Neoadjuvant Chemotherapy with and without Bevacizumab in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 28(20): 1122–1229.
 54. Thornton A.D., Ravn P., Winslet M., Chester K. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(12): 1456–63.
 55. Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 127170.
 56. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768–2801.
 57. Zarrin B., Zarifi F., Vaseghi G., Javanmard S.H. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: Mechanisms at a glance. *J Res Med Sci.* 2017; 22: 117.