

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОИСХОЖДЕНИИ, ОСОБЕННОСТЯХ МОРФОЛОГИИ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ И ПРЕДИКТИВНОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ СОСУДОВ

М.А. Сеньчукова^{1,2}, Е.В. Макарова^{1,2}, Е.А. Калинин², В.В. Ткачев²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 460000 Оренбург, ул. Советская, 6;

²ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, пр-т Гагарина, 11

Контакты: Елена Викторовна Макарова talena2419@yandex.ru

В обзоре изложены современные представления о происхождении опухолевых сосудов и особенностях их морфологии. Описаны различные подходы к классификации типов сосудов, оценке их клинической и прогностической значимости. Отражены основные проблемы, связанные с использованием блокаторов ангиогенеза при лечении злокачественных новообразований, и возможные пути их решения.

Ключевые слова: ангиогенез, опухолевые микрососуды, блокаторы ангиогенеза

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-6-15

MODERN IDEAS ABOUT THE ORIGIN, FEATURES OF MORPHOLOGY, PROGNOSTIC AND PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF TUMOR VESSELS

M.A. Senchukova^{1,2}, E.V. Makarova^{1,2}, E.A. Kalinin², V.V. Tkachev²

¹Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya St., Orenburg 460000, Russia;

²Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Gagarina Prospect, Orenburg 460021, Russia

The review presents modern ideas about the origin of tumor vessels and the features of their morphology. The various approaches to the classification of tumor vessel types and to the assessment of their clinical and prognostic significance are described. Also, the main problems associated with the use of angiogenesis blockers in the treatment of malignancies and their possible solutions are reflected in the review.

Key words: tumor angiogenesis, tumor microvessels, angiogenesis blockers

Прошло более 55 лет с того момента, когда Джу-да Фолкман сформулировал свою знаменитую научную концепцию о том, что рост и метастазирование опухолей зависят от ангиогенеза и лимфангиогенеза, инициированного химическими сигналами от опухолевых клеток [1]. Многочисленные исследования подтвердили эту концепцию, и в настоящее время оценка активности ангиогенеза рассматривается как важный маркер прогноза заболевания и чувствительности к противоопухолевой терапии [2–4]. Формирование новых сосудов связано с активацией различных факторов, и среди них особая роль принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), который экспрессируется опухолевыми и стромальными клетками. Из 5 подтипов белков семейства

VEGF (VEGF-A, -B, -C, -D и фактор роста плаценты – PlGF) VEGF-A является ключевым белком, отвечающим за пролиферацию, выживание и мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга в периферическое кровообращение. Связываясь с мембранными тирозинкиназными рецепторами (VEGFR-1, -2 и -3), VEGF влияет на развитие новых и выживание незрелых кровеносных сосудов [5, 6]. Повышение экспрессии VEGF привлекает в строму опухоли моноциты и макрофаги, что способствует активации матриксных металлопротеиназ (ММП) и молекул клеточной адгезии [6–8], деградации межклеточного матрикса и инициации процессов инвазии, метастазирования и ангиогенеза [9, 10]. Экспрессия VEGF стимулируется

множеством проангиогенных факторов. К ним относятся эпидермальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин-1b, фактор роста гепатоцитов и др. [11–13]. Рядом авторов было отмечено, что уровень тканевой гипоксии имеет решающее значение в активации экспрессии VEGF, повышении плотности опухоль-ассоциированных макрофагов, плотности микрососудов в опухоли и общей активности ММП-2 и ММП-9 [8]. При недостатке кислорода клетки начинают производить индуцируемый гипоксией фактор (HIF), который запускает механизмы синтеза VEGF. Несмотря на то, что факторы транскрипции HIF-1 α и HIF-1 β постоянно производятся организмом, в аэробных условиях содержание HIF-1 α очень низкое ввиду его крайней неустойчивости к кислороду. При гипоксии уровень HIF-1 α повышается, что и стимулирует синтез VEGF.

Следует отметить, что происхождение опухолевых сосудов – важный фактор, влияющий на их морфологию, участие в опухолевой прогрессии, а также на чувствительность опухоли к антиангиогенной терапии (АТ). Выделяют несколько типов формирования опухолевых сосудов, при этом в строме опухоли могут наблюдаться одновременно разные типы патологической васкуляризации [14].

Почкование (sprouting angiogenesis). На сегодняшний день этот тип ангиогенеза является наиболее изученным. Образование новых сосудов из уже существующих капилляров осуществляется под влиянием индукторов ангиогенеза, которые экспрессируются опухолевыми и стромальными клетками. Формирование «эндотелиальных ростков» происходит в несколько этапов и при тесном взаимодействии с компонентами экстрацеллюлярного матрикса. Под воздействием медиаторов ангиогенеза происходит дестабилизация базальной мембраны сосудов, и эндотелиальные клетки (ЭК) приобретают способность к пролиферации, миграции и инвазии. Освобождение ММП вызывает деградацию базальной мембраны и приводит к направленной миграции и пролиферации ЭК, которые дифференцируются в концевые и стеблевые клетки. Внутри прорастающих капилляров кончики клеток реагируют на VEGF и образуют характерные выпячивания (филоподии), богатые актином. В результате поляризации движущихся ЭК формируется просвет сосуда, после чего происходит его ремоделирование и созревание за счет рекрутирования перицитов и синтеза новой базальной мембраны [14–16].

Следует отметить, что форма и количество сосудов этого типа зависят от плотности и состава экстрацеллюлярного матрикса [17, 18], на формирование которого влияет проницаемость новообразованных сосудов [19]. Их аномальная проницаемость повы-

шает плотность клеток стромы, приводит к увеличению тканевой гипоксии и интерстициальной гипертензии, способствует попаданию раковых клеток в кровь и их дальнейшему распространению в отдаленные органы с образованием метастазов [20]. Современные методы АТ, нацеленные на ангиогенные факторы роста (в основном на VEGF-A и его рецепторы), направлены преимущественно на сосуды этого типа [21].

Кооптация – кровоснабжение за счет вовлечения находящихся поблизости сосудов [22–24]. При кооптации опухоль включает в собственное кровообращение уже существующие сосуды из окружающих тканей. Захват сосудов наиболее часто наблюдается в высокоагрессивных опухолях [23]. При этом, как было отмечено в ряде исследований, опухолевые клетки мигрируют и размножаются вдоль уже существующих сосудов на самой ранней стадии роста [25]. V.L. Bridgeman и соавт. (2017) идентифицировали 3 типа кооптации сосудов при метастазах злокачественных опухолей в легкое: альвеолярный, интерстициальный и периваскулярный. При альвеолярном и интерстициальном типах раковые клетки проникают в альвеолярное воздушное пространство или в альвеолярные стенки, кооптируя альвеолярные капилляры; при периваскулярном – растут в виде манжеты вдоль крупных сосудов [23]. Большинство исследователей отметили, что кооптированные сосуды преимущественно устойчивы к АТ [22, 23, 25–27].

Васкулогенная мимикрия (ВМ) – это способность наиболее агрессивных опухолевых клеток образовывать сосудистые каналы без участия ЭК или встраиваться в эндотелиальную выстилку уже существующих сосудов [14, 28]. ВМ была описана при различных злокачественных новообразованиях. Ее наличие связано с агрессивным поведением опухоли и плохим прогнозом заболевания. При ВМ злокачественные клетки подвергаются дедифференцировке и, подобно стволовым клеткам, начинают экспрессировать мультипотентные фенотипы, включая опухолевые и эндотелиальные [28–31].

Установлено, что формирование опухолевых каналов при ВМ находится под контролем каспазы-3 и не зависит от VEGFR-2-киназной активности. При ВМ наблюдается частичная эндотелий-подобная трансдифференцировка опухолевых клеток с Ca²⁺-зависимой перестройкой их актинового цитоскелета [32, 33]. Полагают, что сосудистая сеть, образованная опухолевыми клетками, является устойчивой к антиангиогенным лекарственным средствам (АЛС) [31, 34] и, более того, использование у этой когорты пациентов АТ может способствовать опухолевой прогрессии за счет индукции метастазов [31, 33, 35]. Изучение механизмов ВМ, в частности роли высокого уровня активных форм кислорода в опухолевых клетках, позволило предложить альтернативные

подходы к лечению пациентов со злокачественными опухолями, основанные на возможности антиоксидантов блокировать формирование опухолевых каналов при VM [36].

Интусуспективный ангиогенез. Этот тип ангиогенеза является внутрисосудистым процессом, невидимым при стандартной световой микроскопии. Он заключается в образовании новых капилляров за счет формирования перегородки внутри их просвета [37]. Несмотря на то, что в настоящее время его роль в опухолевой прогрессии изучена недостаточно, в ряде работ было отмечено, что в процессе лучевой терапии или АТ происходит «переключение» от sprouting angiogenesis к интусуспективному ангиогенезу. Авторы полагают, что описанное «переключение» может объяснять развитие резистентности опухоли к проводимой терапии и продолженный рост опухоли после прекращения лечения [38].

Васкулогенез — это процесс формирования кровеносных сосудов *de novo*, происходящий с участием эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) или ангиобластов. Впервые ЭПК были идентифицированы и выделены из периферической крови взрослых пациентов в 1997 г. Т. Asahara и соавт. [39]. До этого времени считалось, что васкулогенез происходит только в эмбриональном периоде. Его индукция в постнатальном периоде может быть обусловлена гипоксией тканей, связанной с их повреждением или опухолевым ростом. В физиологических условиях ЭПК покоятся, но под влиянием гипоксии, факторов роста и цитокинов выходят из костного мозга в периферическую кровь, приобретая способность циркулировать, размножаться и дифференцироваться в зрелые ЭК, участвующие в формировании новых сосудов [39]. В ряде исследований показано, что количество ЭПК в крови онкологических пациентов достоверно выше, чем у здоровых лиц [40, 41], при этом высокое содержание ЭПК связано с распространенными стадиями и неблагоприятным прогнозом заболевания [42, 43]. В ряде работ отмечено, что определение ЭПК в ткани опухоли или крови онкологических пациентов может быть полезным для оценки чувствительности опухоли к АТ [44–46] и химиотерапии [44, 47].

Изучение морфологии опухолевых сосудов выявило их значительные морфологические и архитектурные аномалии. Для опухолевых сосудов характерна структурная и функциональная неполноценность [48]. Новообразованные опухолевые сосуды расположены хаотично и беспорядочно. Диаметр сосудов варьируется, наблюдаются как резко дилатированные участки и сосуды синусоидального типа, так и сосуды, в которых просвет практически отсутствует. В строме опухоли и прилежащих тканях часто встречаются извилистые сосуды с патологическими пере-

мычками и артериовенозными шунтами. Стенки опухолевых сосудов истончены, имеют незавершенное строение, прерывистую базальную мембрану [49–52]. ЭК, выстилающие опухолевые сосуды, расположены нерегулярно, имеют неправильную форму, многочисленные цитоплазматические выросты и структурные нарушения. Клетки слабо связаны между собой, наслаиваются друг на друга, иногда выступают в просвет сосудов или располагаются периваскулярно [51, 52]. В строме некоторых злокачественных новообразований, например в глиомах зрительного нерва, описаны свободные от эндотелия каналы, находящиеся в миксоидном матриксе и имеющие прямой контакт с циркулирующей кровью. Авторы полагают, что описанные каналы могут обеспечивать примитивную васкуляризацию глиом [53].

Следует отметить, что большинство опухолевых сосудов, включая микрососуды, имеют расширенные диаметры, что, наряду с описанными выше структурными аномалиями, создает значительные сложности для классификации опухолевых сосудов на артериолы, капилляры и вены [54]. Дефектная эндотелиальная выстилка опухолевых сосудов способствует их повышенной проницаемости, играющей важную роль в формировании опухолевой стромы и активации ангиогенеза [51, 52, 54, 55]. Полагают, что повышенная проницаемость сосудов приводит к увеличению интерстициального давления и может способствовать инвазии опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды [56]. Этот факт важно учитывать, так как лимфоваскулярная инвазия в настоящее время рассматривается как один из наиболее важных факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом при злокачественных новообразованиях [57, 58].

При оценке прогностической значимости опухолевых сосудов следует учитывать не только особенности их происхождения, но и степень зрелости. Зрелость опухолевых сосудов определяется следующими факторами.

1. Проллиферативная активность ЭК. В отличие от ЭК нормальных сосудов, опухолевые ЭК обладают более высокой пролиферативной и миграционной способностью и демонстрируют более высокий уровень экспрессии VEGFR-2 [59]. В ряде исследований отмечено, что сосуды с высокой пролиферативной активностью ЭК более чувствительны к АТ, чем с низкой [60].

2. Характер покрытия сосудов перицитами. В настоящее время перициты признаны важными участниками ангиогенеза и потенциальными терапевтическими мишенями при различных заболеваниях. В капиллярах перициты влияют на проницаемость сосудов, их диаметр и пролиферацию ЭК, взаимодействие с которыми осуществляется как

посредством паракринной передачи сигналов, так и прямого контакта. Кроме того, они участвуют в стабилизации сосудов и влияют на выживаемость ЭК. При злокачественных новообразованиях перициты имеют выраженные структурные и функциональные нарушения. От перицитов нормальных сосудов они отличаются аномально рыхлой связью с ЭК и наличием многочисленных цитоплазматических отростков, проникающих вглубь опухолевой ткани [61]. В ряде исследований отмечена возможность их использования как маркеров ответа опухоли на химиотерапию [62].

3. Особенности строения базальной мембраны.

При злокачественных новообразованиях базальная мембрана новообразованных сосудов имеет выраженные структурные аномалии, включая слабую связь с ЭК и перицитами и наличие широких отростков от стенок сосудов. Базальная мембрана часто утолщена, имеет несколько слоев, что можно наблюдать при электронной микроскопии [63].

Анализ научных публикаций по изучаемому вопросу показал, что авторы используют различные подходы при изучении активности ангиогенеза в опухоли. Большинство авторов отдают предпочтение количественной оценке ангиогенеза, используя для этих целей определение плотности микрососудов, уровня экспрессии VEGF и других маркеров. Этими авторами установлено, что высокие значения данных маркеров достоверно чаще наблюдаются при распространенных стадиях болезни, наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах, низкой степени дифференцировки опухоли и связаны с неблагоприятным прогнозом заболевания [3, 64, 65]. В то же время важно отметить, что не всем исследователям удалось подтвердить эти выводы, а в ряде случаев были получены прямо противоположные результаты [66–69]. В связи с этим альтернативным подходом к изучению особенностей опухолевого ангиогенеза является исследование качественных изменений в строении сосудистой стенки и микроциркуляторного русла опухоли. Эти исследования позволили установить, что сосуды в опухоли гетерогенны и отличаются по происхождению, морфологии, степени зрелости и чувствительности опухоли к проводимому лечению [21, 50, 55, 70].

Несмотря на то, что гетерогенность опухолевых сосудов подтверждена многочисленными исследованиями, до настоящего времени не разработана стандартная классификация сосудов, которая учитывала бы не только особенности их морфологии, но и связь с клиническими и морфологическими характеристиками патологического процесса, отдаленными результатами лечения и чувствительностью к проводимой терапии. Классификации, предложенные отдельными авторами, содержат целый ряд существенных

недостатков. Так, M.S. Gee и соавт. (2003) предложили различать опухолевые микрососуды по степени их зрелости [71]. Авторы, в зависимости от размера, проницаемости, пролиферативной активности ЭК и наличия перицитов, выделили 3 типа микрососудов. К незрелым сосудам они отнесли эндотелиальные «ростки», не имеющие просвета и отличающиеся высокой пролиферативной активностью ЭК, к промежуточным – тонкостенные капилляры, не покрытые перицитами, и к зрелым – сосуды, покрытые перицитами, с неподвижными ЭК. В эксперименте терапия интерлейкином-12 приводила к ингибированию ангиогенеза и регрессии сосудов только 1-го и 2-го типов, но увеличивала долю зрелых капилляров, покрытых перицитами [71]. Дальнейшие исследования установили, что опухолевые сосуды, резистентные к АТ, направленной против VEGF, отличаются увеличенным диаметром и охватом стенок зрелыми перицитами [72]. Для них характерна экспрессия десмина, рецептора тромбоцитарного фактора роста β и α -гладкомышечного актина [73]. В ряде работ отмечено, что терапия, направленная на разрушение цитоскелета перицитов, устраняла резистентность опухоли к АТ и способствовала получению более полной регрессии опухоли [74].

Другая классификация микрососудов, основанная на их морфологических особенностях, была предложена J.A. Nagy и H.F. Dvorak [55]. Исследователи выделили 6 типов микрососудов, которые, по их мнению, последовательно развиваются с течением времени: материнские сосуды, гломерулоидные микрососудистые пролиферации, сосудистые мальформации, капилляры, питающие артерии и дренирующие вены [19]. Материнские сосуды представлены увеличенными синусоидами, возникающими из нормальных венул в результате деградации базальной мембраны сосудов и отслоения перицитов. ЭК в материнских сосудах расположены нерегулярно и имеют большое количество цитоплазматических отростков. Из-за дефектов в эндотелиальной выстилке и гиперэкспрессии рецепторов к VEGF (VEGFR-1 и VEGFR-2) для сосудов этого типа характерна повышенная проницаемость. Гломерулоидные микрососудистые пролиферации – это организованные сосудистые структуры, названные так из-за их микроскопического сходства с почечными клубочками. Они имеют редуцированную базальную мембрану, выстланы эндотелием и окутаны пролиферирующими перицитами. В отличие от маточных сосудов, сосудистые мальформации стабилизированы слоем нерегулярно расположенных гладкомышечных клеток [75]. На ультраструктурном уровне описанные сосуды отличались диаметром, количеством фенестр и пузырьно-вакуолярных органелл. К терапии АЛС были чувствительны только незрелые матричные

сосуды и гломерулоидные микрососудистые пролиферации [21, 70].

Ранее нами были изучены особенности ангиогенеза при раке желудка и раке молочной железы. В результате проведенного исследования были выделены 5 типов микрососудов и структур с эндотелиальной выстилкой [76, 77].

1. Обычные капилляры – сосуды диаметром 5–40 мкм, выстланные ЭК с плоскими, гиперхромными ядрами.
2. Дилатированные капилляры – крупные сосуды преимущественно округлой или овальной формы диаметром 40 мкм и более, имеющие четкие, ровные контуры. Выстилка сосудов образована ЭК с крупными светлыми ядрами с нежно-сетчатой структурой хроматина. Цитоплазма клеток равномерно накапливает маркер CD34.
3. Атипичные дилатированные капилляры – сосуды неправильной формы диаметром 40 мкм и более с нечеткими, неровными контурами. Эндотелиальная выстилка сосудов образована хаотично расположенными клетками неправильной формы, неравномерно накапливающими маркер CD34.
4. Структуры с частичной эндотелиальной выстилкой – «полостные структуры», имеющие частичную выстилку хаотично расположенными ЭК неправильной формы, также неравномерно накапливающими маркер CD34.
5. Характерные «ячеистые структуры» в рыхлой нежно-волокнистой неоформленной соединительной ткани перитуморальной области. Структуры были отнесены к сосудистым, так как часть их имела эндотелиальную выстилку, слабо экспрессирующую маркер CD34.

С прогностической точки зрения наиболее значимыми были атипичные дилатированные капилляры и структуры с частичной эндотелиальной выстилкой, которые не только имели схожие морфологические особенности эндотелиальной выстилки, высокозначимо коррелировали между собой ($p < 0,00001$), но и были связаны с одними и теми же характеристиками опухолевого процесса. При раке желудка множественные атипичные дилатированные капилляры и структуры с частичной эндотелиальной выстилкой достоверно чаще наблюдались при стадиях T3–4 ($p = 0,001$) и N2 ($p = 0,001$) и их наличие было связано со снижением общей ($p = 0,001$) и безрецидивной выживаемости ($p = 0,0001$). При раке молочной железы описанные сосуды и структуры достоверно чаще наблюдались при негативном статусе рецепторов эстрогенов ($p = 0,03$) и наличии опухолевых эмболов в сосудах ($p = 0,08$). При раке молочной железы также отмечены корреляции количества характерных ячеистых структур с позитивным HER2/neu-статусом опухоли ($p = 0,008$). Таким образом, данное ис-

следование подтвердило, что опухолевые сосуды не только гетерогенны по морфологии, но и имеют неравнозначную прогностическую значимость, что, возможно, обусловлено их различным происхождением.

Следует отметить, что в настоящее время большое число научных исследований посвящено изучению механизмов эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). Их активация наблюдается при различных физиологических и патологических процессах, включая эмбриогенез, заживление ран, фиброз тканей и опухолевую прогрессию. Во время ЭМТ поляризованные эпителиальные клетки подвергаются множественным биологическим изменениям, что позволяет им становиться неполяризованными удлинёнными мезенхимными клетками, в которых отсутствуют межклеточные соединения и которые могут свободно перемещаться во внеклеточном матриксе. При ЭМТ в опухолевых клетках наблюдается уменьшение или полная потеря способности синтезировать цитокератины и E-кадгерин, но появляется способность синтезировать виментин, гладкомышечный актин и десмин, в результате чего они становятся подвижными. Повышенная экспрессия генов, кодирующих ММП, способствует деградации базальной мембраны и инвазии опухолевых клеток [78, 79]. При злокачественных новообразованиях ЭМТ позволяет опухолевым клеткам завершать многие этапы каскада инвазии и метастазирования, включая локальную инвазию опухолевых клеток, их проникновение в кровеносные сосуды и экстравазацию в паренхиму отдаленных тканей.

Важно подчеркнуть, что целый ряд исследований свидетельствует о том, что процессы ангиогенеза и ЭМТ тесно взаимосвязаны и могут регулироваться одними и теми же механизмами [80–82]. D. Ribatti (2017) отмечает, что при ЭМТ и ангиогенезе в клетках наблюдаются схожие процессы: потеря полярности и маркеров клеточной адгезии, реорганизация цитоскелета с приобретением мезенхимальной морфологии и способности мигрировать [82]. Экспериментально было показано, что при ЭМТ большинство раковых клеток располагаются в периваскулярном пространстве и тесно связаны с кровеносными сосудами [83]. Эти клетки экспрессируют различные маркеры перицитов, что позволяет им присоединяться к сосудистым ЭК и выполнять функции перицитов, участвуя в стабилизации сосудистого русла. Еще больший интерес вызывают сообщения о том, что ЭМТ может являться одним из основных механизмов VM [84].

Особо стоит отметить работы, направленные на определение предиктивной значимости маркеров активности ангиогенеза. Одним из наиболее признанных маркеров является уровень экспрессии VEGF [85].

Актуальность его определения обосновывается наличием АЛС, направленных на блокировку этого фактора. К таким препаратам, например, относятся гуманизированное моноклональное антитело против VEGF бевацизумаб и ингибиторы тирозинкиназы рецептора VEGF сунитиниб и сорафениб. К сожалению, клинический эффект, полученный от использования данных очень дорогостоящих препаратов, исчисляется несколькими месяцами. Более того, появляется все больше исследований, свидетельствующих о том, что, несмотря на снижение роста первичной опухоли, ингибирование VEGF может способствовать ее инвазии и метастазированию [86–89].

С точки зрения оценки предиктивной значимости опухолевых сосудов интересна работа N.R. Smith и соавт. (2013), которые в зависимости от чувствительности опухоли к ингибиторам VEGF выделили 2 типа распределения сосудов в опухоли: «опухолевый» и «стромальный» [90]. Для 1-го типа было характерно диффузное расположение сосудов между опухолевыми клетками. Этот тип был ассоциирован с потерей опухолевыми клетками E-кадгерина, экспрессией виментина и инфильтрацией опухоли макрофагами. При 2-м типе сосуды располагались преимущественно в опухолевой строме, окружавшей кластеры опухолевых клеток. Авторы показали, что наиболее чувствительны к АЛС опухоли, содержащие 60 % и больше сосудов 1-го типа. Кроме того, наиболее чувствительные к АТ опухоли (например, опухоли почек) содержат сосуды преимущественно 1-го типа, тогда как рефрактерные опухоли (например, немелкоклеточный рак легкого) – 2-го типа.

В ряде работ отмечено предиктивное значение экспрессии CD105. Так, Y. Miyata и соавт. (2015) установили, что у больных с раком предстательной железы неoadъювантная химиотерапия снижала плотность микрососудов, экспрессирующих CD105, но не влияла на плотность микрососудов, экспрессирующих CD34 и CD31 [65]. CD105 является белком-рецептором семейства TGF- β , который участвует в независимой от VEGF регуляции ангиогенеза, и служит одним из ключевых факторов, определяющих активацию ЭК [91]. Этот маркер экспрессируется преимущественно на молодых, «растущих» сосудах. Кроме того, он присутствует на мембранах и других «подвижных» клетках (макрофагов, фибробластов, перицитов). В ряде исследований было отмечено, что CD105 может быть использован как пре-

диктивный маркер чувствительности опухоли к химиотерапии [92].

Обобщая результаты использования АЛС в клинической практике, можно отметить, что для улучшения результатов лечения злокачественных новообразований недостаточно снизить активность образования новых сосудов. Более того, данный подход, как показано выше, может способствовать опухолевой прогрессии за счет усиления тканевой гипоксии. Все это требует поиска новых подходов, направленных на нормализацию сосудов опухоли за счет воздействия на регуляторные механизмы ангиогенеза [93]. К таким подходам можно отнести снижение гипоксии в опухоли за счет использования HIF-1 α ингибитора пролилгидроксилазы. В эксперименте показано, что этот белок, являющийся кислородным датчиком, не влияя на плотность сосудов или размер их просвета, нормализовал эндотелиальную выстилку и созревание сосудов, что в итоге приводило к улучшению перфузии опухоли, ее оксигенации, ингибированию процессов инвазии опухолевых клеток и метастазирования [94–96], а также способствовало увеличению доставки химиопрепаратов в опухоль [88]. Другим перспективным направлением является нормализация микроциркуляции в опухоли за счет воздействия на опухолевое микроокружение. Учитывая, что воспалительная инфильтрация стромы опухоли и ЭМТ являются наиболее значимыми факторами, непосредственно связанными с ангиогенезом, инвазивным ростом и метастазированием злокачественных опухолей, такой подход может иметь хорошие перспективы, о чем свидетельствуют отдельные современные исследования [97–99].

Заключение

Суммируя вышесказанное, можно сделать заключение о важности и перспективности дальнейших исследований клинической значимости разных типов опухолевых сосудов. Эти исследования будут способствовать стандартизации подходов к оценке активности ангиогенеза при различных злокачественных новообразованиях и улучшению прогноза заболевания. Учитывая то, что в настоящее время АТ носит чисто эмпирический характер, поиск предиктивных маркеров ответа на проводимую терапию также должен рассматриваться как приоритетная задача, решение которой невозможно без оценки роли разных типов сосудов в опухолевой прогрессии и факторов, влияющих на их формирование.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg* 1972;175(3):409–16. PMID: 5077799.
- Han Z., Chen Z., Zheng R. et al. Clinicopathological significance of CD133 and CD44 expression in infiltrating ductal carcinoma and their relationship to angiogenesis. *World J Surg Oncol* 2015;13:56. DOI: 10.1186/s12957-015-0486-9. PMID: 25889325.
- Kraby M.R., Opdahl S., Akslen L.A., Bofin A.M. Quantifying tumour vascularity in non-luminal breast cancers. *J Clin Pathol* 2017;70(9):766–74. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204208. PMID: 28249942.
- Luo L.M., Xia H., Shi R. et al. The association between aquaporin-1 expression, microvessel density and the clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2017;14(6):7077–84. DOI: 10.3892/ol.2017.7106. PMID: 29344137.
- Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В. и др. Система факторов неоангиогенеза и пролиферации в ткани меланомы кожи, ее перифокальной зоны и по линии резекции. Фундаментальные исследования 2013;7(2):423–7. [Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Pozdnyakova V.V. et al. The system of factors of neoangiogenesis and proliferation in the tissue of the skin melanoma, its perifocal area and resection line. *Fundamentalnye issledovaniya* = *Fundamental Research* 2013;7(2):423–7. (In Russ.)].
- Yehya A.H.S., Asif M., Petersen S.H. et al. Angiogenesis: managing the culprits behind tumorigenesis and metastasis. *Medicina (Kaunas)* 2018;54(1):8. DOI: 10.3390/medicina54010008. PMID: 30344239.
- Li H., Huang N., Zhu W. et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2. *BMC Cancer* 2018;18(1):579. DOI: 10.1186/s12885-018-4299-4. PMID: 29783929.
- Osinsky S., Bubnovskaya L., Ganusevich I. et al. Hypoxia, tumors-associated macrophages, microvessel density, VEGF and matrix metalloproteinases in human gastric cancer: interaction and impact on survival. *Clin Transl Oncol* 2011;13(2):133–8. DOI: 10.1007/s12094-011-0630-0. PMID: 21324802.
- Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных. Клинические перспективы. *Лабораторная служба* 2013;(1):25–38. [Kushlinsky N.E., Gershteyn E.S. Study of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in tumors and peripheral blood of cancer patients. *Clinical perspectives. Laboratornaya sluzhba* = *Laboratory Service* 2013;(1):25–38. (In Russ.)].
- Wen Y.L., Li L. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor expression in lung adenocarcinoma. *Genet Mol Res* 2015;14(4):19342–8. DOI: 10.4238/2015.December.29.44. PMID: 26782587.
- Вартанян А.А. Основные закономерности ангиогенеза при онкогематологических заболеваниях. *Клиническая онкогематология* 2013;4(6):343–53. [Vartanyan A.A. Basic mechanisms of angiogenesis in hematological malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya* = *Clinical Oncohematology* 2013;4(6):343–53. (In Russ.)].
- Bodnar R.J. Anti-angiogenic drugs: involvement in cutaneous side effects and wound-healing complication. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2014;3(10):635–46. DOI: 10.1089/wound.2013.0496. PMID: 25302138.
- Piperdi B., Merla A., Perez-Soler R. Targeting angiogenesis in squamous non-small cell lung cancer. *Drugs* 2014;74(4):403–13. DOI: 10.1007/s40265-014-0182-z. PMID: 24578213.
- Zuazo-Gaztelu I., Casanovas O. Unravelling the role of angiogenesis in cancer ecosystems. *Front Oncol* 2018;8:248. DOI: 10.3389/fonc.2018.00248. PMID: 30013950.
- Hosseini F., Naghavi N. Modelling tumor-induced angiogenesis: combination of stochastic sprout spacing and sprout progression. *J Biomed Phys Eng* 2017;7(3):233–56. PMID: 29082215.
- Palm M.M., Dallinga M.G., van Dijk E. et al. Computational screening of tip and stalk cell behavior proposes a role for Apelin signaling in sprout progression. *PLoS One* 2016;11(11):e0159478. DOI: 10.1371/journal.pone.0159478. PMID: 27828952.
- Shamloo A., Mohammadali N., Heilshorn S.C., Bauer A.L. A comparative study of collagen matrix density effect on endothelial sprout formation using experimental and computational approaches. *Ann Biomed Eng* 2016;44(4):929–41. DOI: 10.1007/s10439-015-1416-2. PMID: 26271521.
- Feng X., Tonnesen M.G., Mousa S.A., Clark R.A. Fibrin and collagen differentially but synergistically regulate sprout angiogenesis of human dermal microvascular endothelial cells in 3-dimensional matrix. *Int J Cell Biol* 2013;2013:231279. DOI: 10.1155/2013/231279. PMID: 23737792.
- Dvorak H.F. Tumor stroma, tumor blood vessels, and antiangiogenesis therapy. *Cancer J* 2015;21(4):237–43. DOI: 10.1097/PPO.000000000000124. PMID: 26222073.
- Hompland T., Ellingsen C., Galappathi K., Rofstad E.K. DW-MRI in assessment of the hypoxic fraction, interstitial fluid pressure, and metastatic propensity of melanoma xenografts. *BMC Cancer* 2014;14:92. DOI: 10.1186/1471-2407-14-92. PMID: 24528854.
- Sitohy B., Chang S., Sciuto T.E. et al. Early actions of anti-vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor drugs on angiogenic blood vessels. *Am J Pathol* 2017;187(10):2337–47. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.06.010. PMID: 28736316.
- Frentzas S., Simoneau E., Bridgeman V.L. et al. Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases. *Nat Med* 2016;22(11):1294–302. DOI: 10.1038/nm.4197. PMID: 27748747.
- Bridgeman V.L., Vermeulen P.B., Foo S. et al. Vessel co-option is common in human lung metastases and mediates resistance to anti-angiogenic therapy in preclinical lung metastasis models. *J Pathol* 2017;241(3):362–74. DOI: 10.1002/path.4845. PMID: 27859259.
- Cai Y., Zhang J., Wu J., Li Z.Y. Oxygen transport in a three-dimensional microvascular network incorporated with early tumour growth and preexisting vessel cooption: numerical simulation study. *Biomed Res Int* 2015;2015:476964. DOI: 10.1155/2015/476964. PMID: 25695084.
- Coelho A.L., Gomes M.P., Catarino R.J. et al. Angiogenesis in NSCLC: is vessel co-option the trunk that sustains the branches? *Oncotarget*

- 2017;8(24):39795–804.
DOI: 10.18632/oncotarget.7794.
PMID: 26950275.
26. Kuczynski E.A., Kerbel R.S. Implications of vessel co-option in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma. *Chin J Cancer* 2016;35(1):97. DOI: 10.1186/s40880-016-0162-7. PMID: 27887628.
27. Qian C.N. Hijacking the vasculature in ccRCC – co-option, remodelling and angiogenesis. *Nat Rev Urol* 2013;10(5):300–4. DOI: 10.1038/nrurol.2013.26. PMID: 23459032.
28. Maniotis A.J., Folberg R., Hess A. et al. Vascular channel formation by human melanoma cells *in vivo* and *in vitro*: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 1999;155(3):739–52. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5. PMID: 10487832.
29. Vartanian A.A. Signaling pathways in tumor vasculogenic mimicry. *Biochemistry (Mosc)* 2012;77(9):1044–55. DOI: 10.1134/S000629791209012X. PMID: 23157265.
30. Ge H., Luo H. Overview of advances in vasculogenic mimicry – a potential target for tumor therapy. *Cancer Manag Res* 2018;10:2429–37. DOI: 10.2147/CMAR.S164675. PMID: 30122992.
31. Angara K., Rashid M.H., Shankar A. et al. Vascular mimicry in glioblastoma following anti-angiogenic and anti-VEGF therapies. *Histol Histopathol* 2017;32(9):917–28. DOI: 10.14670/HH-11-856. PMID: 27990624.
32. Vartanian A., Stepanova E., Grigorieva I. et al. Melanoma vasculogenic mimicry capillary-like structure formation depends on integrin and calcium signaling. *Microcirculation* 2011;18(5):390–9. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00102.x. PMID: 21438962.
33. Вартанян А.А. Альтернативное кровоснабжение в костном мозге при онкогематологических заболеваниях. *Клиническая онкогематология* 2014;7(4):491–500. [Vartanian A.A. Supplemental blood circulation system in hematologic malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(4):491–500. (In Russ.)].
34. Soda Y., Myskiw C., Rommel A., Verma I.M. Mechanisms of neovascularization and resistance to anti-angiogenic therapies in glioblastoma multiforme. *J Mol Med (Berl)* 2013;91(4):439–48. DOI: 10.1007/s00109-013-1019-z. PMID: 23512266.
35. Perez-Ribes M., Allen E., Hudock J. et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009;15(3):220–31. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.027. PMID: 19249680.
36. Vartanian A.A., Burova O.S., Stepanova E.V. et al. Melanoma vasculogenic mimicry is strongly related to reactive oxygen species level. *Melanoma Res* 2007;17(6):370–9. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3282f1d2ec. PMID: 17992120.
37. Burri P.H., Hlushchuk R., Djonov V. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance. *Dev Dyn* 2004;231(3):474–88. DOI: 10.1002/dvdy.20184. PMID: 15376313.
38. Hlushchuk R., Riesterer O., Baum O. et al. Tumor recovery by angiogenic switch from sprouting to intussusceptive angiogenesis after treatment with PTK787/ZK222584 or ionizing radiation. *Am J Pathol* 2008;173(4):1173–85. DOI: 10.2353/ajpath.2008.071131. PMID: 18787105.
39. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275(5302):964–7. PMID: 9020076.
40. Moschetta M., Mishima Y., Sahin I. et al. Role of endothelial progenitor cells in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846(1):26–39. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.03.005. PMID: 24709008.
41. Paprocka M., Kieda C., Kantor A. et al. Increased endothelial progenitor cell number in early stage of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(5):947–52. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000961. PMID: 28498245.
42. Yu M., Men H.T., Niu Z.M. et al. Meta-analysis of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells as prognostic factors in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(14):6123–8. PMID: 26320506.
43. Ziebart T., Blatt S., Günther C. et al. Significance of endothelial progenitor cells (EPC) for tumorigenesis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): possible marker of tumor progression and neovascularization? *Clin Oral Investig* 2016;20(8):2293–300. DOI: 10.1007/s00784-016-1785-4. PMID: 26993659.
44. Tanaka S., Ueno T., Ishiguro H. et al. The lack of increases in circulating endothelial progenitor cell as a negative predictor for pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *NPJ Precis Oncol* 2017;1(1):6. DOI: 10.1038/s41698-017-0006-1. PMID: 29872695.
45. Sudo K., Sato K., Sakamoto S. et al. Association between endothelial progenitor cells and treatment response in non-squamous non-small cell lung cancer treated with bevacizumab. *Anticancer Res* 2017;37(10):5565–71. DOI: 10.21873/anticancer.11989. PMID: 28982871.
46. Naito H., Wakabayashi T., Kidoya H. et al. Endothelial side population cells contribute to tumor angiogenesis and antiangiogenic drug resistance. *Cancer Res* 2016;76(11):3200–10. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2998. PMID: 27197162.
47. Morita R., Sato K., Nakano M. et al. Endothelial progenitor cells are associated with response to chemotherapy in human non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(12):1849–57. DOI: 10.1007/s00432-011-1043-8. PMID: 21927909.
48. Fabian K.L., Storkus W.J. Immunotherapeutic targeting of tumor-associated blood vessels. *Adv Exp Med Biol* 2017;1036:191–211. DOI: 10.1007/978-3-319-67577-0_13. PMID: 29275473.
49. Fisher D.T., Muhitch J.B., Kim M. et al. Intraoperative intravital microscopy permits the study of human tumour vessels. *Nat Commun* 2016;7:10684. DOI: 10.1038/ncomms10684. PMID: 26883450.
50. Birau A., Ceausu R.A., Cimpean A.M. et al. Assessment of angiogenesis reveals blood vessel heterogeneity in lung carcinoma. *Oncol Lett* 2012;4(6):1183–6. DOI: 10.3892/ol.2012.893. PMID: 23205116.
51. Klein D. The tumor vascular endothelium as decision maker in cancer therapy. *Front Oncol* 2018;8:367. DOI: 10.3389/fonc.2018.00367. PMID: 30250827.
52. Hashizume H., Baluk P., Morikawa S. et al. Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness. *Am J Pathol* 2000;156(4):1363–80. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65006-7. PMID: 10751361.
53. Snuderl M., Zhang G., Wu P. et al. Endothelium-independent primitive myxoid vascularization creates invertebrate-like channels to maintain blood supply in optic gliomas. *Am J Pathol* 2017;187(8):1867–78. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.004. PMID: 28606795.
54. Stamatelos S.K., Kim E., Pathak A.P., Popel A.S. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor

- microvasculature with computational blood flow predictions. *Microvasc Res* 2014;91:8–21. DOI: 10.1016/j.mvr.2013.12.003. PMID: 24342178.
55. Nagy J.A., Dvorak H.F. Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets. *Clin Exp Metastasis* 2012;29(7):657–62. DOI: 10.1007/s10585-012-9500-6. PMID: 22692562.
56. Rofstad E.K., Galappathi K., Mathiesen B.S. Tumor interstitial fluid pressure – a link between tumor hypoxia, microvascular density, and lymph node metastasis. *Neoplasia* 2014;16(7):586–94. DOI: 10.1016/j.neo.2014.07.003. PMID: 25117980.
57. Al-Sukhni E., Attwood K., Gabriel E.M. et al. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2017;37:42–9. DOI: 10.1016/j.ijss.2016.08.528. PMID: 27600906.
58. Wang A., Tan Y., Geng X. et al. Lymphovascular invasion as a poor prognostic indicator in thoracic esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2019;32(2). DOI: 10.1093/dote/doy083. PMID: 30169614.
59. Maishi N., Ohba Y., Akiyama K. et al. Tumour endothelial cells in high metastatic tumours promote metastasis via epigenetic dysregulation of biglycan. *Sci Rep* 2016;6:28039. DOI: 10.1038/srep28039. PMID: 27295191.
60. Bujor I.S., Cioca A., Ceausu R.A. et al. Evaluation of vascular proliferation in molecular subtypes of breast cancer. *In Vivo* 2018;32(1):79–83. DOI: 10.21873/invivo.11207. PMID: 29275302.
61. Kelly-Goss M.R., Sweat R.S., Stapor P.C. et al. Targeting pericytes for angiogenic therapies. *Microcirculation* 2014;21(4):345–57. DOI: 10.1111/micc.12107. PMID: 24267154.
62. Kim J., de Sampaio P.C., Lundy D.M. et al. Heterogeneous perivascular cell coverage affects breast cancer metastasis and response to chemotherapy. *JCI Insight* 2016;1(21):e90733. DOI: 10.1172/jci.insight.90733. PMID: 28018977.
63. Baluk P., Morikawa S., Haskell A. et al. Abnormalities of basement membrane on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol* 2003;163(5):1801–15. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63540-7. PMID: 14578181.
64. Sun C., Li J., Wang B. et al. Tumor angiogenesis and bone metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *J Immunol Methods* 2018;452:46–52. DOI: 10.1016/j.jim.2017.10.006. PMID: 29066178.
65. Miyata Y., Mitsunari K., Asai A. et al. Pathological significance and prognostic role of microvessel density, evaluated using CD31, CD34, and CD105 in prostate cancer patients after radical prostatectomy with neoadjuvant therapy. *Prostate* 2015;75(1):84–91. DOI: 10.1002/pros.22894. PMID: 25307287.
66. Hakala T., Sand J., Kellokumpu-Lehtinen P.L. et al. Recurrent thyroid cancers have more peritumoural lymphatic vasculature than nonrecurrent thyroid cancers. *Eur J Clin Invest* 2014;44(9):825–32. DOI: 10.1111/eci.12301. PMID: 25047155.
67. Liu H., Jiang Y., Dai Q. et al. Peripheral enhancement of breast cancers on contrast-enhanced ultrasound: correlation with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(2):293–9. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.10.004. PMID: 24315392.
68. Rudno-Rudzińska J., Donizy P., Frejlich E. et al. Lymphangiogenesis in early and advanced gastric cancer: is there any difference? *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29 Suppl 4:107–11. DOI: 10.1111/jgh.12733. PMID: 25521742.
69. Minajeva A., Kase M., Saretok M. et al. Impact of blood vessel quantity and vascular expression of CD133 and ICAM-1 on survival of glioblastoma patients. *Neurosci J* 2017;2017:5629563. DOI: 10.1155/2017/5629563. PMID: 29250531.
70. Sitohy B., Nagy J.A., Jaminet S.C., Dvorak H.F. Tumor-surrogate blood vessel subtypes exhibit differential susceptibility to anti-VEGF therapy. *Cancer Res* 2011;71(22):7021–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1693. PMID: 21937680.
71. Gee M.S., Procopio W.N., Makonnen S. et al. Tumor vessel development and maturation impose limits on the effectiveness of anti-vascular therapy. *Am J Pathol* 2003;162(1):183–93. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63809-6. PMID: 12507901.
72. Cascone T., Herynk M.H., Xu L. et al. Upregulated stromal EGFR and vascular remodeling in mouse xenograft models of angiogenesis inhibitor-resistant human lung adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2011;121(4):1313–28. DOI: 10.1172/JCI42405. PMID: 21436589.
73. Helfrich I., Scheffrahn I., Bartling S. et al. Resistance to antiangiogenic therapy is directed by vascular phenotype, vessel stabilization, and maturation in malignant melanoma. *J Exp Med* 2010;207(3):491–503. DOI: 10.1084/jem.20091846. PMID: 20194633.
74. Chen M., Lei X., Shi C. et al. Pericyte-targeting prodrug overcomes tumor resistance to vascular disrupting agents. *J Clin Invest* 2017;127(10):3689–701. DOI: 10.1172/JCI94258. PMID: 28846068.
75. Nagy J.A., Feng D., Vasile E. et al. Permeability properties of tumor surrogate blood vessels induced by VEGF-A. *Lab Invest* 2006;86(8):767–80. DOI: 10.1038/labinvest.3700436. PMID: 16732297.
76. Senchukova M., Kiselevsky M.V. The “cavitary” type of angiogenesis by gastric cancer. Morphological characteristics and prognostic value. *J Cancer* 2014;5(5):311–9. DOI: 10.7150/jca.8716. PMID: 24723973.
77. Senchukova M.A., Nikitenko N.V., Tomchuk O.N. et al. Different types of tumor vessels in breast cancer: morphology and clinical value. *Springerplus* 2015;4:512. DOI: 10.1186/s40064-015-1293-z. PMID: 26405632.
78. Nantajit D., Lin D., Li J.J. The network of epithelial-mesenchymal transition: potential new targets for tumor resistance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(10):1697–713. DOI: 10.1007/s00432-014-1840-y. PMID: 25270087.
79. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. Эпителиально-мезенхимальный переход. Трансдифференциация. Репрограммирование и метоплазия. Современный взгляд на проблему. Морфологические ведомости 2017;(3):4–21. [Mnikhovich M.V., Vernigorodsky S.V., Bun'kov K.V. Epithelial-mesenchymal transition. Transdifferentiation. Reprogramming and metaplasia. Modern view of the problem. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological Newsletter* 2017;(3):4–21. (In Russ.)].
80. Fantozzi A., Gruber D.C., Pisarsky L. et al. VEGF-mediated angiogenesis links EMT-induced cancer stemness to tumor initiation. *Cancer Res* 2014;74(5):1566–75. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1641. PMID: 24413534.
81. Li C., Li Q., Cai Y. et al. Overexpression of angiopoietin 2 promotes the formation of oral squamous cell carcinoma by increasing epithelial-mesenchymal transition-induced angiogenesis. *Cancer Gene Ther* 2016;23(9):295–302.

- DOI: 10.1038/cgt.2016.30.
PMID: 27492854.
82. Ribatti D. Epithelial-mesenchymal transition in morphogenesis, cancer progression and angiogenesis. *Exp Cell Res* 2017;353(1):1–5.
DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.041.
PMID: 28257786.
83. Shenoy A.K., Jin Y., Luo H. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition confers pericyte properties on cancer cells. *J Clin Invest* 2016;126(11):4174–86.
DOI: 10.1172/JCI86623.
PMID: 27721239.
84. Liu Q., Qiao L., Liang N. et al. The relationship between vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transitions. *J Cell Mol Med* 2016;20(9):1761–9. DOI: 10.1111/jcmm.12851. PMID: 27027258.
85. Bruhn M.A., Townsend A.R., Khoon Lee C. et al. Proangiogenic tumor proteins as potential predictive or prognostic biomarkers for bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014;135(3):731–41.
DOI: 10.1002/ijc.28698.
PMID: 24374727.
86. Ueda S., Saeki T., Osaki A. et al. Bevacizumab induces acute hypoxia and cancer progression in patients with refractory breast cancer: multimodal functional imaging and multiplex cytokine analysis. *Clin Cancer Res* 2017;23(19):5769–78.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0874.
PMID: 28679773.
87. von Baumgarten L., Brucker D., Tirmiceru A. et al. Bevacizumab has differential and dose-dependent effects on glioma blood vessels and tumor cells. *Clin Cancer Res* 2011;17(19):6192–205.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1868.
PMID: 21788357.
88. Leite de Oliveira R., Deschoemaeker S., Henze A.T. et al. Gene-targeting of Phd2 improves tumor response to chemotherapy and prevents side-toxicity. *Cancer Cell* 2012;22(2):263–77.
DOI: 10.1016/j.ccr.2012.06.028.
PMID: 22897855.
89. Miyazaki S., Kikuchi H., Iino I. et al. Anti-VEGF antibody therapy induces tumor hypoxia and stanniocalcin 2 expression and potentiates growth of human colon cancer xenografts. *Int J Cancer* 2014;135(2):295–307.
DOI: 10.1002/ijc.28686.
PMID: 24375080.
90. Smith N.R., Baker D., Farren M. et al. Tumor stromal architecture can define the intrinsic tumor response to VEGF-targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2013;19(24):6943–56.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1637.
PMID: 24030704.
91. Смирнов И.В., Грязева И.В., Самойлович М.П., Климович В.Е. Эндоглин (CD105) – мишень для визуализации и антиангиогенной терапии злокачественных опухолей. *Вопросы онкологии* 2015;61(6):898–907. [Smirnov I.V., Gryazeva I.V., Samoylovich M.P., Klimovich V.E. Endoglin (CD105) – target for imaging and antiangiogenic therapy of malignant tumors. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(6):898–907. (In Russ.)].
92. Штабинская Т.Т., Боднар М., Ляликов С.А. и др. Значение уровня позитивности CD105 в раке толстой кишки для прогноза эффективности химиотерапии. *Евразийский онкологический журнал* 2015;7(4):35–42. [Shtabinskaya T.T., Bodnar M., Lyalikov S.A. et al. The level of CD105 positivity in colon cancer to predict chemotherapy effectiveness. *Evrziasysky onkologichesky zhurnal = Eurasian Journal of Oncology* 2015;7(4):35–42. (In Russ.)].
93. Viillard C., Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis* 2017;20(4):409–26.
DOI: 10.1007/s10456-017-9562-9.
PMID: 28660302.
94. Chen J.X., Stinnett A. Ang-1 gene therapy inhibits hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha)-prolyl-4-hydroxylase-2, stabilizes HIF-1alpha expression, and normalizes immature vasculature in db/db mice. *Diabetes* 2008;57(12):3335–43. DOI: 10.2337/db08-0503. PMID: 18835934.
95. Mazzone M., Dettori D., de Oliveira R.L. et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization. *Cell* 2009;136(5):839–51.
DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.020.
PMID: 19217150.
96. Kuchnio A., Moens S., Bruning U. et al. The cancer cell oxygen sensor PHD2 promotes metastasis via activation of cancer-associated fibroblasts. *Cell Rep* 2015;12(6):992–1005.
DOI: 10.1016/j.celrep.2015.07.010.
PMID: 26235614.
97. Gkretsi V., Zacharia L.C., Stylianopoulos T. Targeting inflammation to improve tumor drug delivery. *Trends Cancer* 2017;3(9):621–30. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.07.006. PMID: 28867166.
98. Li W., Li X., Liu S. et al. Gold nanoparticles attenuate metastasis by tumor vasculature normalization and epithelial-mesenchymal transition inhibition. *Int J Nanomedicine* 2017;12:3509–20. DOI: 10.2147/IJN.S128802. PMID: 28496326.
99. Wang B., Ding Y., Zhao X. et al. Delivery of small interfering RNA against Nogo-B receptor via tumor-acidity responsive nanoparticles for tumor vessel normalization and metastasis suppression. *Biomaterials* 2018;175:110–22.
DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.05.034.
PMID: 29803999.

Вклад авторов

М.А. Сеньчукова: разработка концепции статьи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта;
Е.В. Макарова: анализ данных литературы, написание раздела обзора, редактирование статьи;
Е.А. Калинин: анализ данных литературы, написание раздела обзора;
В.В. Ткачев: анализ данных литературы, написание раздела обзора.

Authors' contributions

M.A. Senchukova: development of the article concept, editing of the article, approval of the final version;
E.V. Makarova: analysis of literature data, writing of the review section, editing of the article;
E.A. Kalinin: analysis of literature data, writing of the review section;
V.V. Tkachev: analysis of literature data, writing of the review section.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.А. Сеньчукова/ M.A. Senchukova: <https://orcid.org/0000-0001-8371-740X>
Е.В. Макарова/ E.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0002-5796-3719>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и субъекта РФ в рамках научного проекта № 18-415-560005.
Financing. The study was carried out with the financial support of the RFBR and the RF Subject in the framework of the scientific project No. 18-415-560005.