

Ю. А. Касьяненко
студентка III курса фармацевтического факультета
Одесский медицинский институт
Международного гуманитарного университета

В. А. Малиновский
кандидат биологических наук,
доцент кафедры общей и клинической фармакологии
Одесский медицинский институт
Международного гуманитарного университета
г. Одесса, Украина

РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

***Аннотация.** В статье обсуждаются вопросы, касающиеся определения, классификации, патогенеза и регуляции ангиогенеза. Рассматриваются принципы кровоснабжения опухолей, его связь с течением и прогнозом болезни, а также антиангиогенная фармакотерапия плотноклеточных опухолей.*

***Ключевые слова:** ангиогенез, плотноклеточные опухоли, антиангиогенная фармакотерапия.*

Ангиогенез – это процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани. В норме в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются лишь только при регенерации повреждённых тканей, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца и аналогичных процессах восстановления, а также при росте и развитии организма [1]. Другое определение этого феномена такое: «ангиогенез – это стимуляция роста новых клеток сосудистого эндотелия и развитие новых кровеносных сосудов» [2].

Выделяют два типа ангиогенеза: разрастание, распускание сосудистой сети – “sprouting” и ремоделирование – “remodeling”. Считается, что при метастатическом твердоклеточном опухолевом процессе доминирует первый тип ангиогенеза.

Общепризнанной является классификация ангиогенеза, предложенная в 2007 году Фоксом с соавторами, согласно которой выделяют 5 разных типов неоваскуляризации опухолей, а именно: 1) ангиогенез как рост новых капилляров из существующих сосудов; 2) васкулярное ремоделирование – перестройка сосудистого русла; 3) васкулогенез – образование сосудов de novo из предшественников эндотелиальных клеток, как это происходит в эмбрионе; 4) гломерулоидный ангиогенез – образование клубочковых комплексов из капилляров, вариабельно разграниченных базальной мембраной и перицитами (тип характерен для глиобластом); 5) васкулярная мимикрия – феномен образования целостной сети кровеносных капилляров, состоящих не из эндотелия, а преимущественно из опухолевых клеток. Следует отметить, что все эти типы можно отнести к понятию «ангиогенез» в широком смысле слова, синонимом которого является «неоваскуляризация», т.е. образование новых сосудов [3].

Рост плотных, или твердоклеточных, опухолей витально зависит от ангиогенеза, так как опухолевые клетки не могут вырасти больше 1–2 мм в диаметре без образования новых сосудов для доставки им питательных веществ, кислорода и удаления продуктов обмена веществ [4].

Запуск ангиогенеза включает в себя каскад реакций, приводящий к активации клеток эндотелия: ретракции перицитов, экспрессии новых белков клеточного цикла, секреции факторов роста (фактора роста фибробластов, инсулиноподобного фактора роста-1, интерлейкина-6, тромбоцитарного фактора роста), гиперэкспрессии одних генов и к подавлению экспрессии других. Базальная мембрана и строма протеолитически деградируются металлопротеиназами, коллагеназами и плазмином, что приводит к пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и формированию капиллярных трубок. Таким образом, сосуды в опухоли являются нестабильными, незрелыми, не имеют полноценной базальной мембраны и перицитов, межэндотелиальные поры значительно увеличены. В отличие от нормальных сосудов, опухолевые сосуды не формируют венул, артериол и капилляров, а образуют хаотичную сеть из

сосудов всех типов сразу. Сосудистая сеть в опухолях «негерметичная» и часто вызывает кровотечения, обусловленные избыточной выработкой VEGF [5].

Маркеры ангиогенеза (VEGF-A, антиген фактора VIII, CD31/PECAM-1 и CD34, CD34) могут располагаться как внутри просвета сосудов, так и снаружи его. Белки внеклеточного матрикса преимущественно располагаются снаружи просвета капилляра, что, вероятно, нарушает их доступность через кровеносное русло. Маркеры, находящиеся внутри просвета сосуда, легче доступны для веществ, циркулирующих в крови, их меньше и они менее стабильны [6].

Процесс ангиогенеза регулируется цитокинами, ростовыми факторами, взаимодействием эндотелиальных клеток между собой и компонентами экстрацеллюлярного матрикса и с клетками микроокружения: макрофагами, гладкомышечными клетками, фибробластами. Начальные процессы, течение и завершение ангиогенеза зависят от баланса про- и антиангиогенных факторов в микроокружении эндотелиальных клеток. *Естественными активаторами ангиогенеза* являются: сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста-бета, фактор роста эпидермиса, фактор роста тромбоцитов, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин 6 и 8, ангиопоэтин 1 и 2, циклооксигеназа-2, катехоламины, индуцируемый гипоксией фактор-1-альфа, матрикс металлопротеиназы, эфрины и их рецепторы, пролактин и ангиогенин. *Естественные ингибиторы ангиогенеза* – это тромбопластин, ангиостатин, эндостатин, N-терминальные фрагменты пролактина, интерферон альфа, интерлейкин 12, вазостатин, гормон роста и допамин. Ангиогенез можно представить в виде сменяющих друг друга этапов. Для опухоли это путь от покоящейся эндотелиальной клетки к развитию сети сосудов, обеспечивающих многогранный обмен веществ, и далее до метастазирования и гибели больного. Критический момент перехода от фенотипа покоящейся клетки к активно размножающейся называется “angiogenic switch” (включение механизмов ангиогенеза) [7].

Можно выделить следующие этапы ангиогенеза: 1) деградация и фрагментация базальной мембраны эндотелиальных клеток существующего сосуда под воздействием металлопротеаз; 2) миграция эндотелиальных клеток в строму и протеолитическая деградация экстрацеллюлярного матрикса; 3) пролиферация эндотелиальных клеток, формирование новых капиллярных трубок, слияние сформированных сосудов и развитие сети анастомозов между ними; 4) угнетение пролиферации и миграции эндотелиальных клеток под влиянием антиангиогенных факторов: TGF-beta, IL-12, IFN-gamma, IFN-alpha [8].

На сегодняшний день наибольшее распространение среди параметров оценки ангиогенеза получил показатель плотности микрососудов (microvessel density), определяемый в точках максимальной васкуляризации («горячих точках» – “hot spots”). Этот подход считается «золотым стандартом» оценки активности ангиогенеза в тканях опухолей. Его авторы N. Weidner и кол-лабораторы разработали и применили эту методику для исследования карцином молочной железы и простаты в начале 90-х годов [9].

Для оценки растространённости опухоли от первичного очага её возникновения используется система TNM (tumor-nodus-metastasis). Опухолевые клетки для метастазирования могут использовать как лимфатическую, так и кровеносную систему. Метастазы опухолей в местные и регионарные лимфоузлы, куда опухолевые клетки попадают по лимфатическим сосудам, представляют собой ранний этап метастазирования, а метастазирование через кровеносное русло – более поздний этап. Большинство связанных с раком смертей вызвано именно метастазированием первоначальных раковых клеток. Для того чтобы разрушать в организме барьеры, метастазирующие опухолевые клетки должны секретировать смесь переваривающих ферментов. Усиленный ангиогенез в опухоли является одним из механизмов её быстрого метастазирования, так как опухолевые клетки имеют свойство метастазировать по ходу кровеносных сосудов (вдоль стенок) или разносятся по всему организму с током крови. Сосуды питают опухоль и позволяют ей метастазировать. Иногда уже на самых ранних стадиях развития опухоли в ней появляются субпопуляции клеток с высокой способностью к метастазированию. Установлено, что рак молочной железы способен метастазировать сразу после разрастания в опухоли сосудов, когда ее размеры еще не превышают 0,125 кв. см. Полагают, что поздно метастазирующие опухоли недостаточно васкуляризованы [1].

Четкой целью всего спектра исследований ангиогенеза является разработка и применение эффективных лекарственных средств. Более чем 500 млн жителей планеты нуждаются в коррекции процессов ангиогенеза в организме. Первыми исследователями антиангиогенной терапии считаются Judah Folkman и Napoleone Ferrara из лаборатории Гарварда, Бостон, США. Ингибиторы ангиогенеза, разработанные в лаборатории И. Фолькмана за период 1980–2005 гг., следующие: интерферон альфа-бета, протамина/4-й тромбоцитарный фактор, ангиостатические стероиды, фумагиллин, ангиостатин, талидомид, 1-метилокстиэстрадиол, эндостатин, расщепленный антитромбин III, 3-аминоталидомид, DBF-maf, каплоустатин [10].

Стратегии терапевтического влияния на ангиогенез разделяются на три группы по механизму воздействия на активность процесса: 1) действие на ангиогенные лиганды, их рецепторы и иерархию сигнальной регуляции; 2) регуляция и доставка эндогенных ингибиторов; 3) прямое воздействие на кровоснабжение опухоли [11]. Результаты исследований Н. Sun и коллег (2013) показали, что стволовые клетки рака молочной железы CD44+/CD24 обладают значительной проангиогенной активностью и могут служить целью разработки таргетных методов лечения [12].

Гипоксия является ключевым игроком в ангиогенезе опухоли, опосредованном стволовыми клетками крови. Исследование Alhawarat с соавторами (2019) показало, что хеморезистентные и миграционные свойства стволовых клеток крови в определенной степени усиливаются при гипоксии. Гипоксия-индуцируемые факторы регулируют транскрипцию спектра генов, которые жизненно важны для адаптации опухолевых клеток при гипоксии, и формируют опухолевое микроокружение для более благоприятных условий прогрессирования. Эти факторы включаются в почти каждое звено патогенеза рака через индукцию ангиогенеза, метаболического перепрограммирования, метастазов, трофическое обеспечение стволовых клеток рака, хеморезистентности и иммунной толерантности [13].

Среди антиангиогенных методов лечения перспективной стратегией было нацеливание на сосудистый эндотелиальный рецептор 2 фактора роста (VEGFR2), который чрезмерно выражен на опухолевых сосудах [14]. Синтезирована серия новых ангиогенных препаратов, N 9-гетеробивалентных β -карболинов. Все новые соединения были проверены на их противораковую активность против шести опухолевых клеточных линий *in vitro*, часть из них показала сильный цитотоксический эффект. Были также оценены противоопухолевые эффективности смесей этих препаратов на моделях мышей, опухолевое ингибирование через ангиогенез ингибирующий эффект достигнуто в более чем 40% в саркомах и раке лёгких Льюиса [15]. Результаты S. Wichaiyo и др. (2018) показали, что, в отличие от дефектов коагуляции, кровотечения после потери целостности сосудов, вызванной дефицитом тромбоцитов CLEC-2 и GPVI, способствуют восстановлению сосудов, увеличивая отложение фибриногена, уменьшая воспаление и способствуя ангиогенезу [16]. Обычно таргетное лечение направлено на регресс опухолевого роста и появления метастазов. Благодаря блокировке процесса клеточного деления и остановке кровоснабжения с помощью таргетных препаратов нарушается нормальное развитие опухоли, что постепенно оборачивается ее естественным отмиранием. Несомненное преимущество целевого воздействия, которым обладает таргетная терапия, разрушительное действие только на малигнизирующиеся клетки. Целенаправленность дает возможность угнетать развитие злокачественной онкологии легочной системы, почек, груди у женщин естественным путем и без побочных эффектов и последствий. Минусами таргетной терапии является необходимость глубокого молекулярного и генетического обследования пациентов для подбора максимально действенного средства [17].

К основным осложнениям и побочным эффектам антиангиогенной терапии относятся: кровотечение, нарушение заживления ран, тромбозы, гипертензия, снижение функции щитовидной железы, общая слабость, протеинурия и отёки, лейкопения, лимфопения, нарушение иммунитета, головокружение, тошнота, рвота, понос и токсическое поражение кожных покровов [18].

В заключение можно отметить, что вопросы ангиогенеза в опухолевой ткани представляют, несомненно, большой интерес особенно в связи с разработкой методов антиангиогенной терапии. В то же время, несмотря на большое количество публикаций по данной теме, остаются неясными способы образования новых сосудов, влияние плотности внутриопухолевых сосудов на общую и безрецидивную выживаемость в карциномах *in situ* и инвазивных новообразованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Спринджук М.В. Ангиогенез. *Морфология*. 2010. Т. IV. № 3. С. 4–13.
2. Bamberger E.S., Perrett C.W. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol. Pathol.* 2002. V. 55. No. 6. Pp. 348–359.
3. Fox S. Tumour angiogenesis and prognosis. *Histopathology*. 1997. V. 30. No. 3. Pp. 294–301.
4. Amano M., Suzuki M., Andoh S. et al. Antiangiogenesis therapy using a novel angiogenesis inhibitor, anginex, following radiation causes tumor growth delay. *Int J Clin Oncol*. 2007. V. 12. No. 1. Pp. 42–47.
5. Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В. и др. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. *Архив патологич.* 2016. № 2. С. 55–62.
6. Brack S.S., Dinkelborg L.M., Neri D. Molecular targeting of angiogenesis for imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004. V. 31. No. 9. Pp. 1327–1341.
7. Folkman J. A new link in ovarian cancer angiogenesis: lysophosphatidic acid and vascular endothelial growth factor expression. *J Natl Cancer Inst.* 2001. V. 93. No. 10. Pp. 734–735.

8. Sokolov D., Solodovnikova N., Pavlov O. et al. Study of cytokine profile and angiogenic potential of peritoneal fluid in patients with external genital endometriosis. *Bulletin of Exper Biol and Med*. 2005. V. 140. No. 5. Pp. 541–544.
9. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol*. 1995. V. 147. No. 1. Pp. 9–19.
10. Ribatti D. Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008. V. 11. No. 1. Pp. 3–10.
11. Carmeliet P., Jain R. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000. V. 407. No. 6801. Pp. 249–257.
12. Sun H., Jia J., Wang X. et al. CD44+/CD24 – breast cancer cells isolated from MCF-7 cultures exhibit enhanced angiogenic properties. *Clin. Transl. Oncol*. 2013. V. 15. No. 1. Pp. 46–54.
13. Alhawarat F.M., Hammad H.M., Hijawi M.S. The effect of cycling hypoxia on MCF-7 cancer stem cells and the impact of their microenvironment on angiogenesis using human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) as a model. *Peer. J*. 2019. V. 7. P. e5990.
14. Szász I., Koroknai V., Kiss T. et al. Molecular alterations associated with acquired resistance to BRAFV600E targeted therapy in melanoma cells. *Melanoma Res*. 2019. V. 29. No. 4. Pp. 390–400.
15. Guo L., Ma Q., Chen W. et al. Synthesis and biological evaluation of novel N⁹-heterobivalent β -carbolines as inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2019. V. 34. No. 1. Pp. 375–387.
16. Wichaiyo S., Lax S., Montague S.J. et al. Platelet glycoprotein VI and C-type lectin-like receptor 2 deficiency accelerates wound healing by impairing vascular integrity in mice. *Haematologica*. 2019. V. 104. No. 8. Pp. 1648–1660.
17. Барышев А.Н., Киноян А.Л., Волков А.Е. и др. Значение механизмов ангиогенеза в разработке таргетного лечения рака. *Научное обозрение*. 2019. № 5. С. 24–27.
18. Ribatti D. History of research on tumor angiogenesis / ed. by Dordrecht. Netherlands: Springer, 2009. 125 p.

Ю. А. Касьяненко, В. О. Малиновский. Роль ангиогенезу в метастазуванні пухлин. – Стаття.

Анотація. У статті обговорюються питання, що стосуються визначення, класифікації, патогенезу і регуляції ангиогенезу. Розглядаються принципи кровопостачання пухлин, його зв'язок з перебігом і прогнозом хвороби, а також антиангіогенна фармакотерапія щільноклітинних пухлин.

Ключові слова: ангиогенез, щільноклітинні пухлини, антиангіогенна фармакотерапія.

Y. Kasyanenko, V. Malinovskii. Role of angiogenesis in tumor metastasis. – Article.

Summary. The article discusses issues related to definition, classification, pathogenesis, and regulation of angiogenesis. The principles of blood supply to the tumors, its relationship with a course and disease prognosis, as well as antiangiogenic pharmacotherapy of solid tumors are considered.

Key words: angiogenesis, solid tumors, antiangiogenic pharmacotherapy.

УДК 617.753.2

В. М. Куликова

студентка II курсу медичинського факультета
Одеський медичинський інститут
Международного гуманітарного університета

В. А. Малиновский

кандидат біологічних наук,
доцент кафедри загальної та клінічної фармакології
Одеський медичинський інститут
Международного гуманітарного університета
г. Одеса, Україна

МИОПИЯ: ПРИЧИНЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Аннотация. Дана характеристика миопии, её эпидемиология, этиология, патогенез и клинические формы. Особое внимание уделено трехфакторной теории происхождения миопии Э.С. Аветисова. Проанализированы осложнения близорукости, и представлены способы её коррекции, профилактики и лечения.

Ключевые слова: миопия, миопия высокой степени, аккомодация, цилиарная мышца, склера, стафилома, глаукома, отслойки сетчатки, лазерный кератомилез.