

## ПРОАНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ: СЕМЕЙСТВО VEGF И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

### Н.Е. Кушлинский

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией клинической биохимии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)  
E-mail: biochimija@yandex.ru

### Е.С. Герштейн

д.б.н., профессор, лаборатория клинической биохимии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

### А.В. Колпаков

соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

### А.А. Морозов

соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

### О.И. Костылева

к.м.н., ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической биохимии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

### А.А. Алферов

аспирант, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

### М.В. Фридман

к.б.н., Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (Москва)

Изучены молекулярные механизмы процесса ангиогенеза – сложного морфогенетического процесса образования новых капиллярных отростков из уже существующих кровеносных сосудов – необходимой составляющей роста и развития опухолей. Выявлен ряд регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, динамический баланс которых обеспечивает формирование и распространение новых сосудов внутри опухоли. Рассмотрены основные этапы изучения и установленные механизмы опухолевого ангиогенеза, подробно охарактеризован его ключевой положительный регулятор фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и механизм его действия через специфические рецепторы. Проанализированы современные методы оценки активности ангиогенеза в опухолях с особым акцентом на исследование почечно-клеточного рака, в механизме возникновения которого важная роль принадлежит инактивирующей мутации в супрессорном гене *VHL*.

**Ключевые слова:** VEGF, VEGFR, VHL, неоангиогенез, рак почки.

**Почечно-клеточный рак** – злокачественная опухоль почки, которая развивается из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек [1], занимает 10-е место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний и 2-е место по уровню прироста, уступая только раку простаты [2]. Почечно-клеточный рак выявляется соответственно в 5 и 3% среди всех злокачественных опухолей у мужчин и женщин [3, 4]. В Европе (в 40 странах) частота выявления и смертность

от рака почки составили в 2012 г. примерно 85/100000 и 35/100000 соответственно [5].

**Заболеваемость.** Пик заболеваемости почечно-клеточным раком наблюдается в 6–7-м десятилетии жизни, а в России средний возраст больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования почки в 2015 г. составил 62,1 года (для мужчин – 60,9 года, для женщин – 63,6 года), в 2 раза чаще встречаясь у мужчин, чем у женщин [6].

Следует отметить, что заболеваемость раком почки возросла по всему миру. Почечно-клеточный рак за последние 10 лет (2005–2015 гг.) показал один из самых высоких темпов прироста заболеваемости населения России, среднегодовой темп прироста составил 2,47% [6]. В 2015 г. стандартизованный показатель общей заболеваемости раком почки был равен 9,77 на 100 тыс. населения, а удельный вес больных с распространенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа пациентов с впервые установленным диагнозом составил 19,8% [6].

Преобладающее большинство онкологов считают почечно-клеточный рак в прогностическом плане крайне неблагоприятным заболеванием [7]. Это подтверждается тем, что опухоли почки отличаются быстрым метастазированием и до 30% случаев впервые диагностируются на поздних стадиях в виде местнораспространенного [8, 9] или метастатического процесса [2], который осложняется еще и тем, что у 4–25% больных новообразование имеет тенденцию к формированию опухолевых венозных тромбов с распространением последних по просвету венозных сосудов – почечной вене и нижней полой вене вплоть до правого предсердия [10, 11].

Отдаленные метастазы почечно-клеточного рака чаще всего наблюдаются в легких (30%), головном мозге (8%), костях (15%) и печени (5%).

**Гистологические варианты.** Современная классификация рака почки предложена ВОЗ в 2016 г. [12, 13]. Она учитывает гетерогенный характер почечно-клеточного рака и основана на морфологических, генетических, молекулярно-биологических особенностях опухолей и включает пять основных типов: среди них наиболее частой является светлоклеточная карцинома (60–85%), далее идут папиллярная карцинома (7–15%), хромофобный рак (4–10%), онкоцитомы (2–5%) и рак из протоков Беллини (1–2%), происходящий из интеркалирующих клеток собирательных протоков почки [14–16]. Редкие формы и неклассифицируемые варианты почечно-клеточного рака (суммарно составляют приблизительно 5%). Среди редких форм выделяют: опухоли, обусловленные транслокацией хромосомы Xp11, ассоциированные с поликистозом, а также муцинозную, тубулярную и веретенноклеточную карциномы [17].

Наиболее частая светлоклеточная почечно-клеточная карцинома представляет собой солидную, реже ацинарную, морфологическую форму

рака почки с хорошо развитой сетью кровеносных сосудов и характерными клетками с прозрачной или эозинофильной цитоплазмой [18]. При этом известно, что это новообразование, достигающее больших размеров с эпицентром опухолевого роста в корковом слое, откуда и начинается экспансивный рост со смещением нормальной паренхимы почки к периферии и формированием псевдокапсулы [19, 20]. Иммуногистохимический профиль светлоклеточной карциномы почки характеризуется повышенной экспрессией цитокератина CAM5.2, виментина (VIM), CD10, EMA (эпителиального мембранного антигена), транскрипционных факторов PAX8/PAX2, RCC (специфичного антигена светлоклеточной карциномы). Вместе с тем в светлоклеточном раке почки снижена или отсутствует экспрессия цитокератина 7 (CK7), α-метилацил-коэнзим А рацемазы (AMACR), катепсина К, СК19, c-kit, E-кадгерина [21–23].

До настоящего времени активно обсуждают клинически значимые морфологические параметры почечно-клеточных карцином, объединяющих множество гистологических форм, их роль в прогнозе заболевания и среди этих особенностей выделяют не только стадию, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, но и наличие сосудистой инвазии, некрозов и веретенноклеточной дифференцировки новообразования [24].

**Показатели выживаемости.** Показатели общей выживаемости при раке почки зависят от многих причин (стадии заболевания, гистологического строения и степени дифференцировки опухоли, выбранной хирургической тактики) и составляют в среднем: 5-летняя – 77%, 10-летняя – 69%, а на поздних стадиях заболевания эти показатели резко снижаются и составляют при IV стадии соответственно 28,0 и 16,3% [25]. Следовательно, прогноз местнораспространенного и метастатического рака почки крайне неблагоприятен; например, без лечения при наличии метастазов выживаемость составляет приблизительно 10–13 мес. [2]. Следует также отметить роль системного лечения на показатели выживаемости больных с IV стадией рака почки при учете прогностических групп низкого, среднего и высоко риска [26].

## АНГИОГЕНЕЗ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

В физиологических условиях у взрослых людей образование новых сосудов наблюдают крайне редко, в основном там, где происходят естественные циклические преобразования структур из

имеющихся зачатков (фолликулы, желтое тело яичников, эндометрий, волосяной фолликул) [27, 28], в эндометрии во время менструального цикла [29], а также при заживлении ран, в скелетной мускулатуре после физических нагрузок, массажа, длительной электрической стимуляции [20].

В настоящее время особое внимание исследователи уделяют проблеме неоангиогенеза в злокачественных опухолях, в том числе и при почечно-клеточном раке, поскольку опухоль не может расти и развиваться без разветвленной сети сосудов, обеспечивающих снабжение клеток кислородом и питательными веществами [31]. Однако, кроме опухолей, ангиогенез также может быть компонентом целого ряда патологических процессов, которые были названы J. Folkman «ангиогенными заболеваниями», и среди них атеросклероз (гиперпролиферация *vasa vasorum* в атеросклеротической бляшке), псориаз, сахарный диабет (диабетическая ретинопатия), эндометриоз.

## АНГИОГЕНЕЗ В ОПУХОЛЯХ

Следует отметить, что наиболее заметные исследования в проблеме опухолевого ангиогенеза были сделаны в начале 1970-х гг. группой ученых под руководством J. Folkman. Они показали, что опухоли, имплантированные в изолированные перфузированные органы, не развивались [32]. Однако если эти опухоли были имплантированы в глазную камеру в пределах 6 мм от кровеносных сосудов радужки, в них развивался ангиогенез, они быстро росли и метастазировали. По мнению J. Folkman, для того, чтобы опухоль могла развиваться, на каждые 10–100 вновь образующихся опухолевых клеток должна образовываться как минимум одна эндотелиальная клетка (ЭК). При отсутствии кровоснабжения опухолевых культур их рост ограничивается определенными размерами и метастатическая активность резко падает [33, 34].

Это наблюдение позволило J. Folkman высказать предположение, что солидные опухоли полностью зависят от ангиогенеза, когда вырастают размером до 2 мм<sup>3</sup>, и что для увеличения их диаметра должно быть соответствующее увеличение плотности сосудов растущей опухоли [35, 36]. Это критический момент для прогрессии опухоли, так как в результате неоангиогенеза она превращается из небольшого, неопасного для организма кластера мутантных клеток в опухоль, способную к росту, инвазии и метастазированию [37]. J. Folkman постулировал [38], что в развитии опухоли следует

выделять две фазы: **I фаза – бессосудистая**, для которой характерен замедленный рост новообразования; **II фаза – сосудистая**, когда ускоренное развитие опухоли происходит под влиянием ангиогенных факторов. Ангиогенезу предшествуют пролиферация и миграция эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды микроциркуляторного русла. Мигрирующие ЭК подобно опухолевым клеткам секретируют ангиогенные вещества. Нормальные клетки часто секретируют низкие уровни индукторов ангиогенеза, которые компенсируются высокими уровнями ингибиторов ангиогенеза.

Другое исследование опубликовано J. Folkman в «Journal of National Cancer Institute» в 1990 г. и было озаглавлено «Доказательства зависимости опухоли от ангиогенеза» [36]. В этой статье автор собрал ряд ключевых доказательств того, что процесс ангиогенеза необходим для развития опухоли.

Когда культивируемые клетки трансформируются в злокачественные, при осмотре они становятся ангиогенными («ангиогенное переключение») [39], на первый взгляд, за один дискретный шаг и *in vitro*, и *in vivo* [35, 40]. Но когда развитие этого процесса было оценено количественно, J. Folkman (1990) на одной из исследованных моделей ангиогенеза обнаружил, что это происходит за несколько шагов, включая изменение в секреции ингибиторов и увеличение в продукции нескольких индукторов ангиогенеза. По мнению G. Bergers и соавт. (2003), препятствие «ангиогенному переключению» способно предотвратить прогрессию злокачественных опухолей и их метастазирование.

Таким образом, неотъемлемой частью формирования и прогрессирования опухоли является процесс неоангиогенеза. «Включение» ангиогенного фенотипа происходит в связи с нарушением локального баланса про- и антиангиогенных факторов.

Известно, что кровеносные сосуды возникают по двум механизмам – путем ангиогенеза или васкулогенеза.

**Ангиогенез** – сложный морфогенетический процесс образования новых кровеносных капилляров, включает в себя следующие стадии: 1) протеолитическое разрушение базальной мембраны сосудов и внеклеточного матрикса (ВКМ) вокруг капилляров; 2) миграция, прикрепление ЭК и их пролиферация; 3) формирование тубулярных структур и образование анастомозов с близлежащими кровеносными сосудами; 4) инициация течения крови по вновь сформированному капилляру [41–43]. При этом образование и рост крове-

носных сосудов контролируется клеточными и молекулярными механизмами [44], а их локальный дисбаланс, а также «включение» ангиогенного фенотипа (дисбаланс про- и антиангиогенных факторов) приводят к избыточному развитию кровеносных сосудов и появлению онкологических заболеваний [42, 45].

В опухолях образование микрососудов начинается в ответ на действие активаторов ангиогенеза и проходит несколько стадий: активация эндотелиоцитов, протеолиз базальной мембраны и ВКМ в результате активации ММП, коллагеназ IV типа и активаторов плазминогена (uPA, tPA), миграция и прикрепление ЭК, их пролиферация, формирование капиллярных трубок с новой базальной мембраной [47].

**Васкулогенез** – процесс развития сосудов *de novo* из кровяных островков (место в раннем развитии эмбриона), которые развиваются в эндотелиальную и гемопоэтическую системы [46].

В последние годы стало известно, что низкодифференцированные агрессивные по своему биологическому поведению опухоли способны к так называемой **васкулогенной мимикрии** – образованию высокоструктурированных васкулярных каналов, ограниченных базальной мембраной, в отсутствие ЭК и фибробластов [48, 49].

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И АНГИОГЕНЕЗ

Решающую роль в регуляции ангиогенеза играют механизмы, связанные с ЭК [47, 28]. Несмотря на то, что во взрослом организме большинство кровеносных сосудов находится в состоянии покоя, ЭК сохраняют способность к быстрому делению. И это является основой для инициации ангиогенеза под влиянием его активаторов (гипоксия, ишемия, опухоль, воспаление, электромагнитное излучение). В ответ на действие этих факторов ЭК продуцируют вещества, вызывающие ангиогенные изменения как образующих их клеток, так и ВКМ [28]. Эндотелиальные клетки выходят из состояния покоя и начинают быстро делиться (скорость их удвоения возрастает в 100 раз). Прекращение эффекта проангиогенных факторов возвращает ЭК в состояние покоя. Некоторые проангиогенные факторы контролируют преобразования и других элементов сосудистой стенки (гладкомышечных клеток, перicyтов, фибробластов, ВКМ), а также стволовых клеток [47].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) считают фактором выживания ЭК кровеносных сосу-

дов *in vitro* и *in vivo*. Например, известно, что в условиях *in vitro* VEGF предотвращает апоптоз ЭК, индуцируя в них экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и A1 [50].

Стимуляция ЭК опухолевых сосудов ангиогенными факторами, продуцируемыми клетками самой опухоли, привлекает в опухолевое поле макрофаги, лимфоциты, тромбоциты, тучные клетки, участвующие в воспалительных реакциях. Эндотелиальные клетки усиливают ангиогенный сигнал и сами продуцируют ряд цитокинов, которые способствуют митогенной стимуляции эндотелия [41, 51]. Следует указать, что ЭК вновь образованных сосудов внутри опухоли более нуждаются в VEGF для своего роста и выживания, чем ЭК сосудов в других областях тела человека [52].

Важно отметить, что опухолевый эндотелий может также отличаться от нормального эндотелия и по цитогенетическим характеристикам [53].

### VEGF – КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР АКТИВАЦИИ АНГИОГЕНЕЗА

Наиболее важным событием в исследовании ангиогенеза стало открытие VEGF, которое было сделано независимо друг от друга, по крайней мере, четырьмя группами ученых [54–57]. Поскольку VEGF отводят ключевую роль в активации ангиогенеза, наиболее пристальное внимание исследователей направлено на изучение влияния на ангиогенез VEGF и его рецепторов (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3).

VEGF – гомодимерный, гликозилированный белок с ММ 46-48 кД. Семейство VEGF включает семь ростовых факторов: VEGF-A (более раннее обозначение – VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарные ростовые факторы (PlGF-1, PlGF-2) [58, 61].

Экспрессия VEGF-B также обнаружена в большинстве опухолевых клеток, тогда как VEGF-C – в основном в клетках рака простаты, легкого и почки. Экспрессия VEGF-B и VEGF-C выявляется в РМЖ, лимфомах, меланоме. Экспрессия VEGF-B обнаружена в 90% разных опухолей, а VEGF-C – только в половине наблюдений. Высокую корреляцию N.E. Tobler и соавт. (2006) отметили между уровнями экспрессии VEGF-C (в некоторых случаях VEGF-D) и наличием регионарных метастазов при различных опухолях. Известно также, что VEGF-C и VEGF-D способны стимулировать рост лимфатических сосудов и метастазирование, связываясь с VEGFR3 лимфатических ЭК [63].

Наиболее значимым и распространенным регулятором ангиогенеза является VEGF-A. По своей структуре он представлен в пяти изоформах – VEGF(121), VEGF(145), VEGF(165), VEGF(189) и VEGF(206), которые различаются по длине полипептидной цепи, имеют сходную биологическую активность, но существенно отличаются по биологической доступности [31, 64, 65].

Структурные различия изоформ VEGF обуславливают различия в их физико-химических и биологических свойствах.

VEGF может становиться доступным для ЭК с помощью, по крайней мере, двух различных механизмов: как свободный, полностью растворимый белок VEGF(121) и VEGF(165) или в результате активации протеаз и расщепления более крупных изоформ. Образование биологически активного VEGF после протеолитического расщепления предшественника может играть особенно важную роль в процессах опухолевого роста, поскольку известно, что в этих тканях наблюдается повышенная экспрессия ММП, а также активаторов плазминогена тканевого (tPA) и урокиназного (uPA) типов. В секретирующих VEGF нормальных и опухольтрансформированных клетках основной изоформой VEGF-A является VEGF-165.

### СВОЙСТВА VEGF

Помимо активации ангиогенеза, VEGF принимает активное участие в регуляции механизмов проницаемости сосудистой стенки, а его способность увеличивать трансваскулярный транспорт молекул посредством активации эндотелиальной NO-синтазы позволяет VEGF влиять на воспалительные процессы, в которых задействован оксид азота [66]. С этим связано второе название этого регулятора – фактор проницаемости сосудов. Показано, что VEGF усиливает проницаемость сосудов (перитонеальных капилляров), вызывая образование асцита при опухолевых заболеваниях. Например, в экспериментальных моделях рака яичников А.Т. Вупе и соавт. (2003) показали, что блокада продукции VEGF ингибировала образование асцита и замедляла рост опухоли.

Повышенная проницаемость, связанная с усиленной продукцией опухолевыми клетками вазодилататора оксида азота, на фоне гиперэкспрессии VEGF, является важной особенностью сосудов, питающих опухоль. При этом повышенная проницаемость сосудов опухоли способствует проникновению опухолевых клеток в кровенос-

ную систему и гематогенному распространению метастазов [68].

VEGF играет также важную роль в регуляции экспрессии мембраносвязанных белков ЭК (интегринов, кадгеринов, синдеканов, эфринов), которые тесно связаны с механизмами проницаемости сосудов [69].

Показано, что уровень VEGF повышен в тканях, где активно протекает ангиогенез, а рецепторы экспрессируются преимущественно на ЭК ближайших кровеносных сосудов. Вместе с тем известно, что VEGF продуцируется макрофагами и рядом других клеток иммунной системы, инфилтрирующими опухоль.

В клетках опухолей продукция VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарных ростовых факторов (P1GF-1, P1GF-2) выше, чем в гомологичных нормальных тканях и зависит от их гистогенеза. При этом каскад сигнализации, связанный с VEGF, оказывает непосредственное воздействие на ЭК, стимулируя их рост *in vitro*. В физиологических условиях VEGF слабо вырабатывается клетками мезенхимального происхождения, не индуцирует пролиферацию других клеток сосудов (перicyтов, гладких миоцитов, фибробластов).

Более высокие уровни VEGF выявили в моче, в плевральной, перикардальной и перитонеальной жидкостях онкологических больных по сравнению с практически здоровыми людьми. Особенно высокие концентрации VEGF обнаружены в цитозолях опухолей [70]. Подтверждением этому служат исследования VEGF, в которых показано, что многие злокачественные опухоли активно экспрессируют VEGF и среди них РМЖ, рак яичников, эндометрия, почки [71–75].

В работе по анализу расчетных моделей транспорта VEGF *in vivo* F. Mac Gabhann и соавт. (2007) показали, что свободный VEGF составляет приблизительно 1% от общего внеклеточного VEGF в тканях (внеклеточный VEGF включает фактор роста свободный, связанный с ВКМ и рецепторами поверхности клеток).

VEGF проявляет свой биологический эффект посредством взаимодействия с трансмембранными тирозинкиназными рецепторами (VEGFR), расположенными на поверхности эндотелиальной клетки. После прикрепления VEGF к экстрацеллюлярной области рецептора, димеризации и аутофосфорилирования последнего, внутриклеточный участок рецептора способствует запуску каскадной активации белков, которые, в свою очередь, воз-

действуют на различные составляющие ангиогенеза [78] (рис. 1).

**ГЕНЫ СЕМЕЙСТВА VEGF**

Белки семейства VEGF и их изоформы кодируются соответствующими генами *VEGFA*,

*VEGFB*, *VEGFC*, *VEGFD* и *PGF*. Активные формы этих гликопротеинов являются гомодимерами, различающимися по размеру и способности связывать гепарин, гепаран сульфат, а также своим трансмембранным доменом нейрофиллином, который лимитирует их локальную активность.

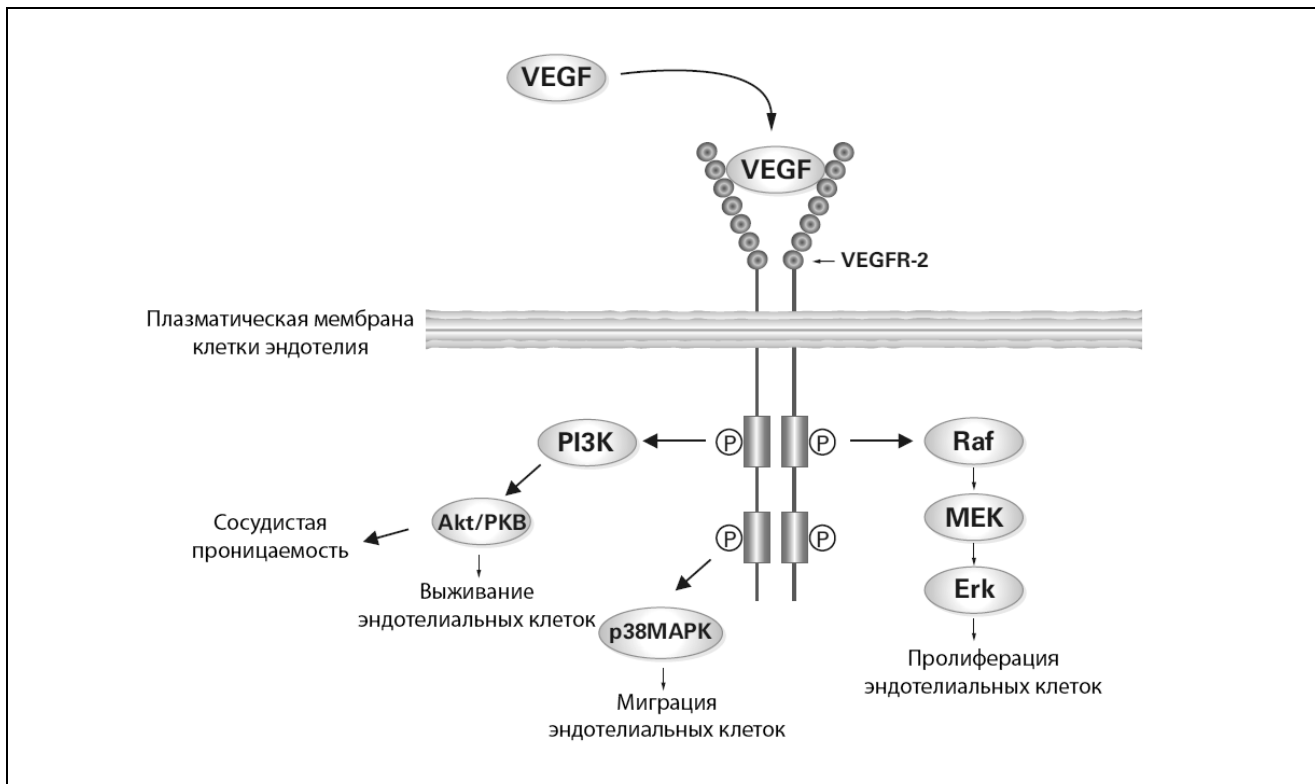


Рис. 1. Механизм действия VEGF при раке почки [78]

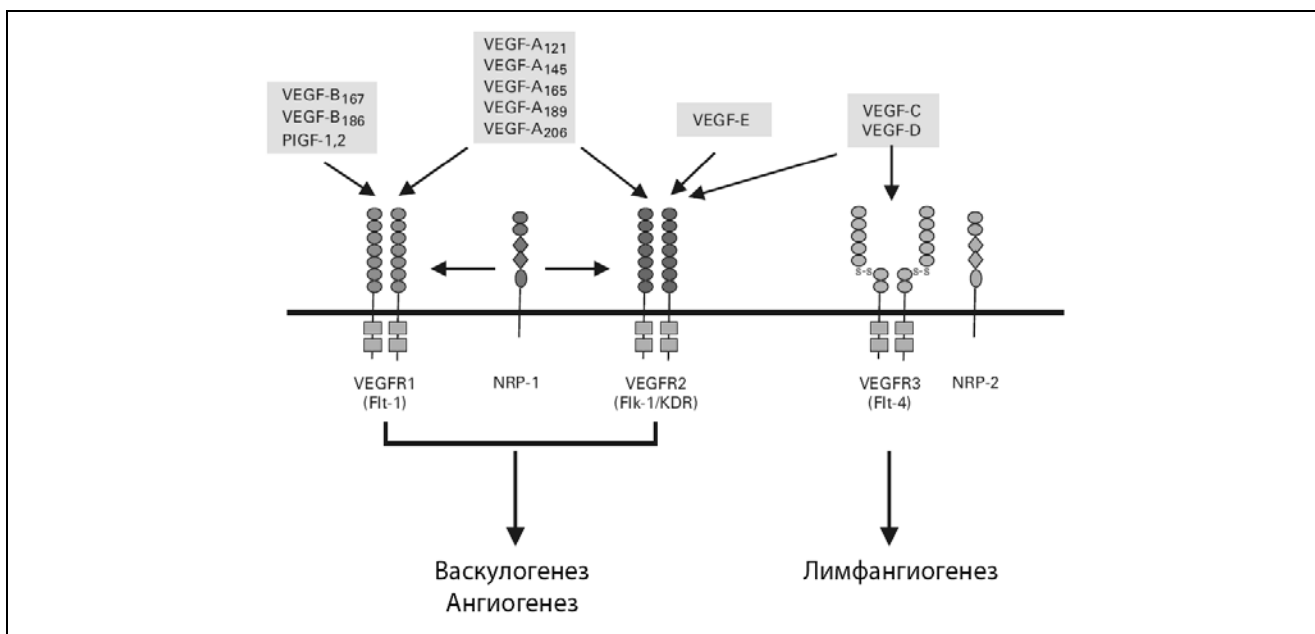


Рис. 2. Протеины семейства VEGF [80]

Обсуждается несколько механизмов, с помощью которых VEGF активирует неоангиогенез. Так, VEGF стимулирует пролиферацию ЭК, увеличивает их миграционную способность и частично активирует гены, участвующие в протеолизе [80]. В большинстве тканей человека эти эффекты могут синергично усиливаться другими ангиогенными факторами. При искусственном снижении уровня VEGF происходит регрессия недавно образованных капилляров в опухоли, но не капилляров в нормальной ткани.

## РЕЦЕПТОРЫ VEGF

На поверхности ЭК обнаружено три типа рецепторов VEGF, которые представляют собой типичные рецепторные тирозинкиназы [79] (рис. 2). Рецептор VEGF 1 типа (VEGFR1) является продуктом гена *flt-1*. Рецептор VEGF 2 типа (VEGFR2) получил название KDR и является человеческим гомологом продукта мышинного гена *flk-1*. Рецептор VEGF 3 типа (VEGFR3) – продукт гена *flt-4* и в отличие от VEGFR1 и VEGFR2 взаимодействует не с классическим VEGF (VEGF-A), а с его гомологом (VEGF-C).

У взрослых VEGFR2 локализуется, главным образом в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, а VEGFR3 – преимущественно в эндотелиоцитах лимфатических сосудов [82].

Известно, что VEGF-A с более высокой аффинностью связывается с VEGFR1, чем с VEGFR2 ( $\approx 10$  pM vs. 75–750 pM) [61]. Полагают, что VEGFR1 и sVEGFR1 модулируют концентрацию VEGF-A и контролируют стимуляцию VEGFR2. VEGFR1 экспрессируется моноцитами и макрофагами, которые принимают участие в процессах миграции клеток.

Одним из ведущих регуляторов формирования сосудов в опухоли является VEGF-A. Вовлеченность VEGF/VEGFR сигналинга в процессы роста и прогрессирования опухоли доказана при различных злокачественных новообразованиях, включая рак яичников, колоректальный рак, мелкоклеточный рак легкого, РМЖ, рак почки и др. [82].

Показан прямой эффект VEGF-A на пролиферацию опухолевых клеток не только через VEGFR2 путем вовлечения АКТ/mTOR сигнального пути. Кроме того, степень специфического связывания лиганд-рецептор выше у VEGF-B, PlGF-1, PlGF-2 по отношению к VEGFR1, тогда как VEGF-A эффективно связывается с обоими

рецепторами VEGFR1 и VEGFR2. Несмотря на то, что связывающая способность VEGFR1 в 10 раз выше к VEGF-A, активация этого рецептора менее важна в активации внутриклеточного сигнала, по сравнению с VEGFR2. Таким образом, VEGFR2 следует считать доминантным рецептором, медирующим проангиогенные функции VEGF-A, и этот путь считается приоритетным в развитии антиангиогенной терапии опухолей. VEGF-C и VEGF-D специфически связываются с VEGFR3, который может участвовать в механизмах развития сосудов, но его экспрессия показана в основном на лимфатических сосудах, для которых он, вероятно, играет основную митогенную роль [83]. Экспрессия VEGF-C тесно связана с лимфогенным метастазированием опухолей и VEGFR3-зависимым механизмом.

Показано, что VEGFR1 и VEGFR2 обладают разными способностями к передаче сигнала внутрь клетки. Так, образование комплекса VEGFR2/VEGF необходимо для активации всех механизмов действия VEGF в клетках, тогда как связывание VEGF с VEGFR1 не приводит к значимой стимуляции роста ЭК. VEGFR1 обладает самым высоким сродством к VEGF, но в отличие от VEGFR2, слабой тирозинкиназной активностью и, следовательно, слабо генерирует митогенный сигнал.

В то же время VEGFR1 участвует в процессах миграции моноцитов в ответ на действие VEGF, хотя физиологическая роль и механизм действия VEGFR1 точно не известны. Возможно, эволюционно связывание VEGF/VEGFR2 – один из более ранних механизмов ангиогенеза, а необходимость в активности и VEGFR1, и VEGFR2 возникла позже. Полагают, что VEGFR1 экспрессируется в клетках некоторых видов рака, где может играть роль при выживании, пролиферации и потенциальной миграции опухолей.

## МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АНГИОГЕНЕЗА В ОПУХОЛЯХ

Полагают, что оценка активности ангиогенеза в опухоли оказывается полезным инструментом для прогнозирования характера течения опухолевого процесса. В настоящее время в арсенале клиницистов имеются вполне надежные методы, позволяющие это сделать. До недавнего времени основной характеристикой активности неоангиогенеза в опухолях была микроскопическая оценка плотности сосудов в опухолевой ткани с применением ИГХ метода окраски сосудов специфически

ми маркерами эндотелиальных клеток, такими как CD31, CD34 и VIII-фактор [59]. Анализ плотности сосудов в опухоли можно также проводить с помощью компьютерной томографии. Однако подсчет плотности микрососудов в опухоли не всегда бывает объективным. Этот метод достаточно трудоемкий, поэтому использовать его для рутинной работы сложно, хотя применение компьютерной системы анализа изображения позволяет оценить такие дополнительные морфологические признаки, как количество сосудов внутри «горячего пятна», площадь просвета сосудов и ее периметр, процент иммуноокрашенных областей.

R. Haubner (2003) считает более перспективным использование радиофармпрепаратов в оценке опухолевого ангиогенеза – моноклональных антител к фибронектину (ED-B+) и лигандов интегрин  $\alpha_v\beta_3$ , меченных  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  [60]. Ин-

терес вызвали предварительные данные по выявлению и изучению фокусов экспрессии VEGF и VEGFR-2 в опухолях методом ПЭТ. Преклинические экспериментальные исследования на моделях различных опухолей, леченных антиангиогенными препаратами, показали, что введение  $^{18}\text{F}$  FDG позволяет оценить ответ первичной опухоли с помощью ПЭТ через 2 ч после введения препарата.

### АКТИВАТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ VEGF

В результате изучения молекулярных механизмов ангиогенеза продемонстрирован целый ряд регуляторных эндогенных ангиогенных маркеров, стимулирующих или ингибирующих ангиогенез, основные из которых представлены в таблице. Их соотношение в нормальных и опухолевых тканях определяет возможность активации или угнетения ангиогенеза.

**Таблица. Активаторы и ингибиторы ангиогенеза**

Активаторы ангиогенеза	Ингибиторы ангиогенеза
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Эндостатин
Плацентарный фактор роста (PlGF)	Ангиостатин
Факторы роста фибробластов (FGF)	16 кДа фрагмент пролактина
Трансформирующий фактор роста (TGF- $\alpha$ и TGF- $\beta$ )	Ламинин
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Фибронектин
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Вазостатин
Инсулиноподобный фактор роста (IGF-I)	Хондромодулин
Тромбоцитарный фактор роста эндотелиоцитов (PDECGF)	Тромбоцитарный фактор-4 (PF-4)
Фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ , низкие дозы)	Фактор некроза опухолей (TNF- $\alpha$ , высокие дозы)
Ангиотропин	Ангиопэтин-2
Интерлейкины (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8)	Интерлейкин-12 (IL-12)
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	Интерферон <i>альфа</i>
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	Интерферон <i>гамма</i>
Ангиогенин (Ang)	Плацентарный ингибитор рибонуклеазы
Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA)	Ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2)
Матриксные металлопротеиназы (MMP)	Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP)
Эстрогены	Хорионический гонадотропин человека (hGh)
Простагландины E1 и E2	2-Метоксиэстрадиол
Эритропоэтин	Тромбоспондин-1 и 2
Ангиопэтин-1	Тропонин I
Ганглиозиды	Гиалуронан



Среди большого числа активаторов ангиогенеза приоритетное место отводят семейству сосудистых факторов роста (VEGFs), другими значимыми регуляторами считают семейство факторов роста фибробластов (FGFs), трансформирующий фактор роста *бета* (TGF- $\beta$ ), фактор некроза опухоли *альфа* (TNF- $\alpha$ ) и некоторые другие: ангиопоэтины 1 и 2 (Ang-1, Ang-2), интерлейкин 6 и 8 (IL-6, IL-8), плацентарный фактор роста (PIGF), тромбоцитарный фактор роста эндотелия (PD-ECGF), основной колониестимулирующий фактор роста (GM-CSF), интегрин, Е-кадхерин, ММП, COX-2, хемокины, эфрины, uPA, tPA.

Существует также большая группа эндогенных антиангиогенных факторов и среди них: растворимый VEGFR1, Ang-2, тромбоспондин-1 и -2, ангиостатин, кринглины плазминогена, эндостатин, вазостатин, ТИМП, гепарин, PAI-1, интерфероны, IP-10, IL-4, IL-6, IL-12, IL-18, пролактин.

Динамический баланс активаторов и ингибиторов ангиогенеза обеспечивает формирование и распространение новых сосудов внутри опухоли.

Неменьший интерес у исследователей вызывает изучение экзогенных проангиогенных и антиангиогенных факторов.

### АНГИОГЕНЕЗ И ГИПОКСИЯ

Синтез VEGF находится под контролем нескольких факторов, центральным из которых является гипоксия [84]. Зависимая от гипоксии активация гена *VEGF* происходит опосредовано при участии индуцированных гипоксией транскрипцион-

ных факторов HIF-1 и HIF-2, запускающих активационные каскады основных проангиогенных факторов в клетках опухоли и клетках стромы [85].

Молекулярные процессы, происходящие в опухолевой ткани при развитии рака почки, тесно связаны с процессами ангиогенеза. Например, в ткани светлоклеточной опухоли почки HIF-1 провоцирует гиперэкспрессию таких белков, как VEGF, трансформирующие факторы роста  $\alpha$  и  $\beta$  (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), фактор роста тромбоцитов В (PDGF-B), уровень которых повышается в нормальной ткани почки при гипоксии. Гиперэкспрессия VEGF, PDGF-B, TGF- $\beta$  активирует расположенные вблизи опухолевой ткани сосудистые ЭК для построения опухолевой сосудистой сети. Рост опухолевых сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие. TGF- $\alpha$  действует на аутокринном уровне среди опухолевых клеток посредством воздействия на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который стимулирует пролиферацию и поддерживает выживаемость опухолевых клеток.

Известно, что ключевую роль в этиологии светлоклеточного рака почки играет инактивация опухоли-супрессорного белка von Hippel-Lindau (VHL), тесно связанного с гипоксическим фактором HIF- $\alpha$  и индукцией ангиогенеза. Роль белка VHL в случае возникновения светлоклеточного рака почки и его контроль за уровнем экспрессии транскрипционного фактора HIF- $\alpha$  продемонстрирована на рис. 3.

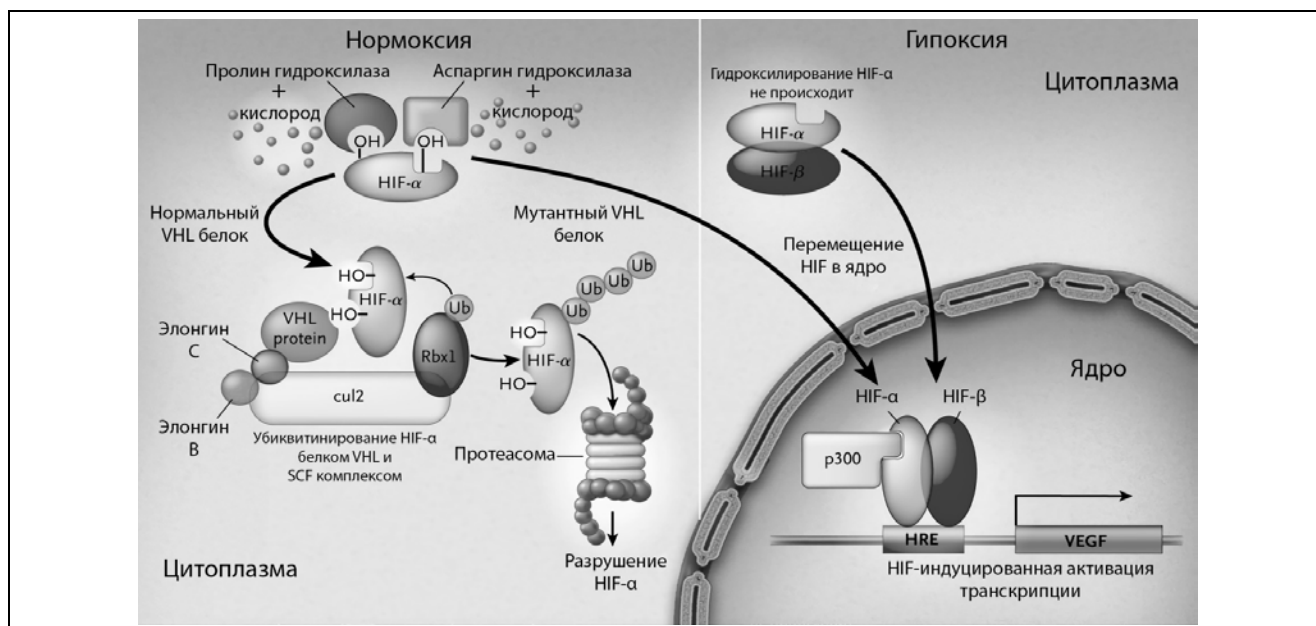


Рис. 3. Белок VHL в развитии светлоклеточного рака почки [86]

В условиях нормоксии HIF- $\alpha$  гидролизуется на два пролиновых фрагмента пролингидроксилазой и один аспарагиновый фрагмент аспарагингидроксилазой. Гидроксилирование пролингидроксилазой позволяет закрепить HIF- $\alpha$  на белке VHL, что провоцирует убиквитинирование и деструкцию HIF- $\alpha$  по протеосомному пути. Гидроксилирование аспарагингидроксилазой блокирует взаимодействие HIF- $\alpha$  с транскрипционным коактиватором p300. При отсутствии нормального белка VHL, гидроксилированный HIF- $\alpha$  накапливается и становится способным к гетеродимеризации с HIF- $\beta$ , что активирует транскрипцию серии так называемых «элементов, индуцированных гипоксией» (HREs), например VEGF. В условиях гипоксии HIF- $\alpha$  не гидролизуется и поэтому не может связаться с белком VHL.

В регуляции биосинтеза VEGF активное участие принимает также глюкоза. Показано, что при недостатке глюкозы в среде культивирования опухолевых клеток значительно повышается синтез и секреция VEGF, но резко снижается синтез и гликозилирование VEGFR2. Такие изменения в синтезе VEGF и его рецепторов должны приводить к ингибированию процессов неоангиогенеза.

## МУТАЦИИ В ГЕНАХ ПРОАНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Развитие молекулярной генетики и понимание биологии опухолевого роста привело к определению сигнальных «драйверных» путей, контролирующих функции злокачественных клеток, их дифференцировку и метастазирование [87]. Ангиогенез – сложный и тонко регулируемый процесс, который связан с активацией большого количества генов. Известно, что инактивация (knockout) генов, регулирующих экспрессию VEGF и его рецепторов, летальна для макроорганизма. Первые гены-кандидаты, мутации в которых вовлечены в канцерогенез светлоклеточного рака почки, были идентифицированы благодаря исследованиям наследственных онкологических синдромов, при которых развиваются опухоли почки, в первую очередь, синдрома Хиппеля–Линдау.

Гиперэкспрессия VEGF, возникающая в результате инактивирующей мутации опухолевосупрессорного гена VHL, наблюдаемой при наиболее часто встречающемся подтипе рака почки – светлоклеточном, – важнейший механизм активации ангиогенеза в опухолевой ткани. На определении этих мутаций основывается современная молекулярно-генетическая диагностика почечно-клеточного ра-

ка, позволяющая подобрать эффективный таргетный препарат на поздних стадиях заболевания, формировать прогностические группы пациентов и проводить дифференциальную диагностику некоторых типов опухолей [91]. Сказанное выше в полной мере относится к светлоклеточному раку почки, для которого разработаны алгоритмы выявления герминальных мутаций при наследственных формах заболевания, а также активно проводятся исследования влияния соматических мутаций на функции сигнальных путей для оценки прогноза и оптимизации таргетной терапии [93].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фролов М.Ю., Крысанов И.С., Крысанова В.С. Клинико-экономический анализ эффективности применения препарата ниволумаб (Опдиво®) в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов после предшествующей системной терапии // Онкоурология. 2017. Т. 13. № 1. С. 53–66.
2. Garcia J.A., Cowey C.L., Godley P.A. Renal cell carcinoma // Curr. Opin. Oncol. 2009. V. 21. № 3. P. 266–271.
3. Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M., Jemal A., Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality // Eur. Urol. 2015. V. 67. № 3. P. 519–530.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016 // CA Cancer J. Clin. 2016. V. 66. № 1. P. 7–30.
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. V. 136. № 5. P. 359–386.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. 2017. 250 с.
7. Patel N.S., Muneer A., Blick C., Arya M., Harris A.L. Targeting vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma // Tumour Biol. 2009. V. 30. № 5–6. P. 292–299.
8. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования // Онкоурология. 2012. Т. 8. № 3. С. 24–30.
9. Lam J.S., Shvarts O., Leppert T.J., et al. Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy // J. Urol. 2005. V. 173. № 6. P. 1853–1862.
10. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И., Бегалиев А.К., Феоктистов П.И., Кузнецов К.П., Нехаев И.В., Ломидзе С.В., Жижгина О.В., Огородникова Е.В., Абгарян М.Г., Черняев В.А., Климов А.В. Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены // Онкоурология. 2017. Т. 13. № 1. С. 27–36.
11. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A., et al. Guidelines on renal cell carcinoma // EAU Guidelines. 2016. P. 26–27.
12. Бержанова С.Д. Опухоли почек. Новая классификация опухолей уrogenитальной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. // Архив патологии. 2017. Т. 79. № 2. С. 48–52.
13. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon. 2016. IARC.

14. Брага Э.А., Жинжило Т.А., Колтаков А.В., Михайленко Д.С., Кушлинский Н.Е. Профили экспрессии и метилирования генов при светлоклеточной карциноме почки // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 5. С. 546–557.
15. Вторушин С.В., Тараканова В.О., Завьялова М.В. Молекулярно-биологические факторы прогноза рака почки // Архив патологии. 2016. Т. 78. № 1. С. 56–61.
16. Rathmell W.K., Godley P.A. Recent updates in renal cell carcinoma // Curr. Opin. Oncol. 2010. V. 22. № 3. P. 250–256.
17. Linehan W.M. Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics // Genome Res. 2012. V. 22. № 11. P. 2089–2100.
18. Williamson S.R., Gupta N.S., Eble J.N., Rogers C.G., Michalowski S., Zhang S., Wang M., Grignon D.J., Cheng L. Clear cell renal cell carcinoma with borderline features of clear cell papillary renal cell carcinoma: combined morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis // Am. J. Surg. Pathol. 2015. V. 39. № 11. P. 1502–1510.
19. Delahunt B., Chevillat J.C., Martignoni G., Humphrey P.A., Magi-Galluzzi C., McKenney J., Egevad L., Algaba F., Moch H., Grignon D.J., Montironi R., Srivley J.R. Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters // Am. J. Surg. Pathol. 2013. V. 37. № 10. P. 1490–1504.
20. Bata P., Tarnoki D.L., Tarnoki A.D., Novak P.K., Gyebnar J., Kekesi D., Szendroi A., Fejer B., Szasz A.M., Nyirady P., Karlinger K., Berczi V. Transitional cell and clear cell renal carcinoma: differentiation of distinct histological types with multiphase CT // Acta Radiol. 2014. V. 55. № 9. P. 1112–1119.
21. Bonsib S.M., Bhalodia A. Renal neoplasms: an update on immunohistochemical and histochemical features // Connection. 2010. P. 178–186.
22. Truong L.D., Shen S.S. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms // Arch. Pathol. Lab. Med. 2011. V. 135. № 1. P. 92–109.
23. Strobel O., Buchler M.W. Pancreatic metastases from tumors in the urogenital tract // Gastrointest. Tumors. 2015. V. 2. № 2. P. 75–82.
24. Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г., Франк Г.А., Алексеев Б.Я., Калтинский А.С., Прядилова Е.В. Клинически значимые морфологические параметры почечно-клеточного рака // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 4. С. 34–39.
25. Ficarra V., Martignoni G., Lohse C., Novara G., Pea M., Cavalleri S., Artibani W. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer – specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma // J. Urol. 2006. V. 175. № 4. P. 1235–1239.
26. Полуянчик А.В. Анализ влияния системного лечения на выживаемость пациентов с IV стадией рака почки в прогностических группах // Онкологический журнал. 2016. V. 10. № 4. С. 85–93.
27. Meidan R., Klipper E., Zalman Y., Yalu R. The role of hypoxia-induced genes in ovarian angiogenesis // Reprod. Fertil. Dev. 2013. V. 25. № 2. P. 343–350.
28. Vera C., Tapia V., Vega M., Romero C. Role of nerve growth factor and its TRKA receptor in normal ovarian and epithelial ovarian cancer angiogenesis // J. Ovarian Res. 2014. № 7. P. 82.
29. Ramakrishnan S., Subramanian I.V., Yokoyama Y., Geller M. Angiogenesis in normal and neoplastic ovaries // Angiogenesis. 2005. V. 8. № 2. P. 169–182.
30. Alexander M.R., Owens G.K. Epigenetic control of smooth muscle cell differentiation and phenotypic switching in vascular development and disease // Annu. Rev. Physiol. 2012. № 74. P. 13–40.
31. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н. Факторы роста эндотелия сосудов при различных онкологических заболеваниях / В кн.: «Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования» / Под ред. Н.Е. Кушлинского и Красильникова. М. Издательство РАМН. 2017. С. 231–268.
32. Folkman J., Long D.M., Becker F.F. Growth and metastasis of tumor in organ culture // Cancer. 1963. P. 453–467.
33. Gimbrome M.A., Leapman S.B., Cotran R.S., Folkman J. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization // J. Exp. Med. 1972. V. 136. № 2. P. 261–276.
34. Gimbrome M.A., Leapman S.B., Cotran R.S., Folkman J. Tumor angiogenesis: iris neovascularization at a distance from experimental intraocular tumors // J. Natl. Cancer Inst. 1973. V. 50. № 1. P. 219–228.
35. Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumours // Ann. Surg. 1972. V. 175. № 3. P. 409–416.
36. Folkman J. What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent? // J. Natl. Cancer Inst. 1990. V. 82. № 1. P. 4–6.
37. Folkman J. Angiogenesis. In: Harrison's Textbook of Internal Medicine. 15th Edition. Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., eds. New York: McGraw-Hill. 2001. P. 517–530.
38. Folkman J. Tumor angiogenesis // Adv. Cancer Res. 1985. № 43. P. 175–230.
39. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // Nat. Rev. Cancer. 2003. V. 3. № 6. P. 401–410.
40. Fong G.H., Rossant J., Gertsenstein M., Breitman M.L. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium // Nature. 1995. V. 376. № 6535. P. 66–70.
41. Pintucci G., Bikfalvi A., Klein S., Rifkin D.B. Angiogenesis and the fibrinolytic system. Semin. Thromb // Hemost. 1996. V. 22. № 6. P. 517–524.
42. Ferrara N., Kerbel R.S. Angiogenesis as a therapeutic target // Nature. 2005. V. 438. № 7070. P. 967–974.
43. Gacche R.N., Meshram R.J. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy // Biochim. Biophys. Acta. 2014. V. 1846. № 1. P. 161–179.
44. Herbert S.P., Stainier D.Y. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2011. V. 12. № 9. P. 551–564.
45. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis // Circ. Res. 2016. V. 118. № 4. P. 692–702.
46. Silvestre J.S., Smdja D.M., Lévy B.I. Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications // Physiol. Rev. 2013. V. 93. № 4. P. 1743–1802.
47. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелио-зависимая регуляция ангиогенеза // Цитология. 2017. Т. 59. № 4. С. 243–258.
48. Григорьева И.Н., Соломко Э.Ш., Степанова Е.В., Харатишвили Т.К. Ингибирование васкулогенной мимикрии – новый подход к противоопухолевой антиангиогенной терапии с использованием нанопрепаратов // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9. № 3. С. 9.
49. Dome B., Hendrix M.J., Paku S., et al. Alternative vascularization mechanisms in cancer: pathology and therapeutic implications // Am. J. Pathol. 2007. V. 170. № 1. P. 1–15.
50. Liu S., Kong X., Ge D., Wang S., Zhao J., Su L., Zhang S., Zhao B., Miao J. Identification of New Small Molecules as Apoptosis Inhibitors in Vascular Endothelial Cells // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2016. V. 67. № 4. P. 312–318.
51. Duhoux F.P., Machiels J.-P. Antivascular Therapy for Epithelial Ovarian Cancer // J. Oncol. 2009–2010. P. 1–16.
52. Kamba T., Tam B.Y., Hashizume H., Haskell A., Sennino B., Mancuso M.R., Norberg S.M., O'Brien S.M., Davis R.B., Gowen L.C., Anderson K.D., Thurston G., Joho S., Springer M.L., Kuo C.J., McDonald D.M. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. V. 290. № 2. P. 560–576.
53. Akino T., Hida K., Hida Y., Tsuchiya K., Freedman D., Muraki C., Ohga N., Matsuda K., Akiyama K., Harabayashi T., Shinohara N., Nonomura K., Klagsbrun M., Shindoh M. Cytogenetic abnormalities of tumor-associated endothelial

- cells in human malignant tumors // *Am. J. Pathol.* 2009. V. 175. № 6. P. 2657–2667.
54. *Gospodarowicz D., Abraham J.A., Schilling J.* Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary-derived folliculo stellate cells // *Proc. Natl. Sci. USA.* 1989. V. 86. № 19. P. 7311–7315.
  55. *Keck P.J., Hauser S.D., Krivi G., Sanzo K., Warren T., Feder J., Connolly D.T.* Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF // *Science.* 1989. V. 246. № 4935. P. 1309–1312.
  56. *Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen // *Science.* 1989. V. 246. № 4935. P. 1306–1309.
  57. *Conn G., Soderman D.D., Schaeffer M.T., Wile M., Hatcher V.B., Thomas K.A.* Purification of a glycoprotein vascular endothelial cell mitogen from a rat glioma-derived cell line // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. V. 87. № 4. P. 1323–1327.
  58. *Hicklin D.J., Ellis L.M.* Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 5. P. 1011–1027.
  59. *Иванцов А.О., Мацко Д.Е.* Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей // *Практическая онкология.* 2011. Т. 12. № 4. С. 185–193.
  60. *Haubner R.* Tracer for angiogenesis imaging: potential targets and recent progress // *J. Labell. Compounds and Radiopharm.* 2003. № 4. Suppl. 1. P. 33–34.
  61. *Roskoski R. (Jr.)* Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. V. 62. № 3. P. 179–213.
  62. *Tobler N.E., Detmar M.* Tumor and lymph node lymphangiogenesis-impact on cancer metastasis // *J. Leukoc. Biol.* 2006. V. 80. № 4. P. 691–696.
  63. *Tammela T., Alitalo K.* Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise // *Cell.* 2010. V. 140. № 4. P. 460–476.
  64. *Park J.E., Keller G.-A., Ferrara N.* The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition in the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of ECM-bound VEGF // *Mol. Biol. Cell.* 1993. V. 4. № 12. P. 1317–1326.
  65. *Ourradi K., Blythe T., Jarrett C., Barratt S.L., Welsh G.I., Millar A.B.* VEGF isoforms have differential effects on permeability of human pulmonary microvascular endothelial cells // *Respir. Res.* 2017. V. 18. № 1. P. 116.
  66. *Fukumura D., Gohongi T., Kadambi A., Izumi Y., Ang J., Yun C.O., Buerk D.G., Huang P.L., Jain R.K.* Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 5. P. 2604–2609.
  67. *Byrne A.T., Ross L., Holash J., Nakanishi M., Hu L., Hofmann J.I., Yancopoulos G.D., Jaffe R.B.* Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model // *Clin. Cancer Res.* 2003. V. 9. № 15. P. 5721–5728.
  68. *Gavalas N.G., Lontos M., Trachana S.P., Bagratuni T., Arapinis C., Liacos C., Dimopoulos M.A., Bamias A.* Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. № 8. P. 15885–15909.
  69. *Sidibé A., Polena H., Pernet-Gallay K., Razanajatovo J., Mannic T., Chaumontel N., Vama S., Maréchal I., Huber P., Gulino-Debrac D., Bouillet L., Vilgrain I.* VE-cadherin Y685F knock-in mouse is sensitive to vascular permeability in recurrent angiogenic organs // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2014. V. 307. № 3. P. 455–463.
  70. *Kut C., Mac Gabhann F., Popel A.S.* Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer // *Br. J. Cancer.* 2007. V. 97. № 7. P. 978–985.
  71. *Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С.* Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002. Т. 133. № 6. С. 604–612.
  72. *Щербаков А.М., Герштейн Е.С., Анурова О.А., Кушлинский Н.Е.* Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы первого и второго типа при раке молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2005. Т. 51. № 3. С. 317–321.
  73. *Ким Е.А., Герштейн Е.С., Высоцкая И.В., Кушлинский Н.Е.* Экспрессия VEGF и VEGFR2 в опухолях в процессе неoadьювантного лечения больных раком молочной железы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008. Т. 145. № 2. С. 206–209.
  74. *Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Левкина Н.В., Терешкина И.В., Носов В.Б., Лактионов К.П., Адамян Л.В.* Взаимосвязь экспрессии компонентов VEGF-сигнального пути и матриксных металлопротеиназ в опухолях больных с новообразованиями яичников // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2011. Т. 151. № 4. С. 431–435.
  75. *Герштейн Е.С., Грицаенко Е.В., Терешкина И.В., Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е.* Фактор роста эндотелия сосудов и компоненты системы активации плазминогена в опухолях больных раком эндометрия: клинико-морфологические корреляции // *Молекулярная медицина.* 2013. № 6. С. 27–32.
  76. *Кушлинский Н.Е., Трапезникова М.Ф., Герштейн Е.С., Глыбин П.В., Казанцева И.А., Кычаков А.А., Морозов А.П.* Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2 типа при раке почки // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2008. Т. 6. № 5. С. 31–33.
  77. *Mac Gabhann F., Popel A.S.* Interactions of VEGF isoforms with VEGFR-1, VEGFR-2, and neuropilin *in vivo*: a computational model of human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. V. 292. № 1. P. 459–474.
  78. *Rini B.I., Small E.J.* Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 5. P. 1028–1043.
  79. *Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors // *FASEB J.* 1999. V. 13. № 1. P. 9–22.
  80. *Hicklin D.J., Ellis L.M.* Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 5. P. 1011–1027.
  81. *Smith A.D., Zhang X., Bryan J., Souza F., Roda M., Sirous R., Zhang H., Vasanji A., Griswold M.* Vascular Tumor Burden as a New Quantitative CT Biomarker for Predicting Metastatic RCC Response to Antiangiogenic Therapy // *Radiology.* 2016. V. 281. № 2. P. 484–498.
  82. *Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., De Bruijn E.A.* Vascular endothelial growth factor and angiogenesis // *Pharmacol. Rev.* 2004. V. 56. № 4. P. 549–580.
  83. *Alitalo K., Korpelainen E.* Signaling angiogenesis and lymphangiogenesis // *Current Opinion in Cell Biology.* 1998. V. 10. № 2. P. 159–164.
  84. *Du R., Lu K.V., Petrutsch C., Liu P., Ganss R., Passequé E., Song H., Vandenberg S., Johnson R.S., Werb Z., Bergers G.* HIF1 $\alpha$  induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion // *Cancer Cell.* 2008. V. 13. № 3. P. 206–220.
  85. *Петрова В.С., Барлев Н.А.* Регуляция микроокружения опухоли факторами гипоксии HIF и белками семейства p53 // *Цитология.* 2017. Т. 59. № 4. С. 259–270.
  86. *Cohen H.T., McGovern F.J.* Renal-Cell Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 353. № 23. P. 2477–2490.
  87. *Чубенко В.А.* Успехи лекарственного лечения в 2016 году (обзор важнейших событий в онкологии за 2016 год) // *Практическая онкология.* 2017. Т. 18. № 1. С. 115–124.
  88. *Hefler L.A., Mustea A., Könsgen D., Concin N., Tanner B., Strick R., Heinze G., Grimm C., Schuster E., Tempfer C., Reinthaller A., Zeillinger R.* Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with prognosis in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. V. 13. № 3. P. 898–901.
  89. *Mendiola M., Barriuso J., Redondo A., Mariño-Enríquez A., Madero R., Espinosa E., Vara J.A., Sánchez-Navarro I., Hernández-Cortés G., Zamora P., Pérez-Fernández E., Miguel-Martín M., Suárez A., Palacios J., González-Barón M., Harisson D.* Angiogenesis-related gene expression profile with

- independent prognostic value in advanced ovarian carcinoma // PLoS ONE. 2008. V. 3. № 12. P. e4051.
90. *Buckanovich R.J., Sasaroli D., O'Brien-Jenkins A., Botbyl J., Hammond R., Katsaros D., Sandaltzopoulos R., Liotta L.A., Gimotty P.A., Coukos G.* Tumor vascular proteins as biomarkers in ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. № 7. P. 852–861.
91. *Linehan W.M.* Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics // Genome Res. 2012. V. 22. № 11. P. 2089–2100.
92. *Михайленко Д.С., Жинжило Т.А., Колтаков А.В., Кекеева Т.В., Стрельников В.В., Немцова М.В., Кушлинский Н.Е.* Особенности локализации мисенс-мутаций гена VHL при светлоклеточном раке почки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163. № 4. С. 462–465.
93. *Михайленко Д.С., Колтаков А.В., Кушлинский Н.Е.* Соматические мутации – основные события канцерогенеза при светлоклеточном раке почки // Молекулярная медицина. 2016. Т. 14. № 4. С. 3–9.

Поступила 17 июля 2017 г.

## PROANGIOGENIC FACTORS IN RENAL CANCER: VEGF FAMILY AND ITS RECEPTORS, MECHANISMS OF ACTION

© Authors, 2017

### N.E. Kushlinskii

Dr.Sc. (Med.), Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)  
E-mail: biochimia@yandex.ru

### E.S. Gershtein

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Laboratory of Clinical Biochemistry, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

### A.V. Kolpakov

applicant, the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Moscow State Medico-Stomatological University after name A.I. Evdokimov (Moscow)

### A.A. Morozov

applicant, the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Moscow State Medico-Stomatological University after name A.I. Evdokimov (Moscow)

### O.I. Kostyleva

PH.D. (Med.), senior scientist, Laboratory of Clinical Biochemistry, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

### A.A. Alferov

Post-graduate Student, the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Moscow State Medico-Stomatological University after name A.I. Evdokimov (Moscow)

### M.V. Fridman

Ph.D. (Biol.), Institute of General Genetics after name N.A. Vavilov of the RAS (Moscow)

Angiogenesis – a complicated morphogenetic process of new capillaries formation from pre-existing blood vessels - is a compulsory constituent of tumor development and progression. Investigation of the molecular mechanisms of this process revealed a wide spectrum of regulatory pro- and antiangiogenic molecules, which dynamic balance guarantees the proper formation and extension of new vessels inside the tumor. In this review, the main investigation stages and established mechanisms of tumor angiogenesis are described, and a detailed characteristic of its key positive regulator vascular endothelial growth factor (VEGF) and the mechanisms of its action through specific receptors are presented. Contemporary methods of evaluation of tumor angiogenesis activity are analyzed with special emphasis on the study of renal-cell cancer taking into consideration that an important role in its development belongs to inactivating mutation in tumor-suppressor gene *VHL*.

**Key words:** *VEGF, VEGFR, VHL, neoangiogenesis, renal cell carcinoma*.

## REFERENCES

1. Frolov M.Ju., Krysanov I.S., Krysanova V.S. Kliniko-jekonomicheskij analiz jeffektivnosti primeneniya preparata nivolumab (Opdivo®) v kachestve monoterapii rasprostranennogo pochechno-kletchnogo raka u vzroslyh pacientov posle predshestvujushhej sistemoj terapii // Onkologija. 2017. T. 13. № 1. S. 53–66.
2. Garcia J.A., Cowey C.L., Godley P.A. Renal cell carcinoma // Curr. Opin. Oncol. 2009. V. 21. № 3. P. 266–271.
3. Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M., Jemal A., Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality // Eur. Urol. 2015. V. 67. № 3. P. 519–530.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016 // CA Cancer J. Clin. 2016. V. 66. № 1. P. 7–30.
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. V. 136. № 5. P. 359–386.
6. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. G.V. Petrovskoj. M.: Moskovskij nauchno-issledovatel'skij onkologicheskij institut im. P.A. Gercena – filial FGBU «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij radiologicheskij centr» Minzdrava Rossii. 2017. 250 s.

7. Patel N.S., Muneer A., Blick C., Arya M., Harris A.L. Targeting vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma // *Tumour Biol.* 2009. V. 30. № 5-6. P. 292-299.
8. Alekseev B.Ja., Anzhiganova Ju.V., Lykov A.V. i dr. Osobennosti diagnostiki i lechenija raka pochki v Rossii: predvaritel'nye rezul'taty mnogocentrovogo kooperirovannogo issledovanija // *Onkourologija.* 2012. T. 8. № 3. S. 24-30.
9. Lam J.S., Shvarts O., Leppert T.J., et al. Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy // *J. Urol.* 2005. V. 173. № 6. P. 1853-1862.
10. Davydov M.I., Matveev V.B., Volkova M.I., Begaliev A.K., Feoktistov P.I., Kuznecov K.P., Nehaev I.V., Lomid-ze S.V., Zhizhginova O.V., Ogorodnikova E.V., Abgarjan M.G., Chernjaev V.A., Klimov A.V. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh rakom pochki s massivnoj opuholevoj invaziej nizhnej poloj veny // *Onkourologija.* 2017. T. 13. № 1. S. 27-36.
11. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A., et al. Guidelines on renal cell carcinoma // *EAU Guidelines.* 2016. P. 26-27.
12. Bezhanova S.D. Opuholi pochek. Novaja klassifikacija opuholej urogenital'noj sistemy Vsemirnoj organizacii zdravoohraneniya 2016 g. // *Arhiv patologii.* 2017. T. 79. № 2. S. 48-52.
13. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon. 2016. IARC.
14. Braga J.A., Zhinzhiro T.A., Kolpakov A.V., Mihajlenko D.S., Kushlinskij N.E. Profili jekspressii i metilirovaniya genov pri svetlokletочноj karcinome pochki // *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2016. T. 44. № 5. S. 546-557.
15. Vtorushin S.V., Tarakanova V.O., Zavjalova M.V. Molekuljarno-biologicheskie faktory prognoza raka pochki // *Arhiv patologii.* 2016. T. 78. № 1. S. 56-61.
16. Rathmell W.K., Godley P.A. Recent updates in renal cell carcinoma // *Curr. Opin. Oncol.* 2010. V. 22. № 3. P. 250-256.
17. Linehan W.M. Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics // *Genome Res.* 2012. V. 22. № 11. P. 2089-2100.
18. Williamson S.R., Gupta N.S., Eble J.N., Rogers C.G., Michalowski S., Zhang S., Wang M., Grignon D.J., Cheng L. Clear cell renal cell carcinoma with borderline features of clear cell papillary renal cell carcinoma: combined morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis // *Am. J. Surg. Pathol.* 2015. V. 39. № 11. P. 1502-1510.
19. Delahunt B., Chevillet J.C., Martignoni G., Humphrey P.A., Magi-Galluzzi C., McKenney J., Egevad L., Algaba F., Moch H., Grignon D.J., Montironi R., Srigley J.R. Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters // *Am. J. Surg. Pathol.* 2013. V. 37. № 10. P. 1490-1504.
20. Bata P., Tarnoki D.L., Tarnoki A.D., Novak P.K., Gyebar J., Kekesi D., Szendroi A., Fejer B., Szasz A.M., Nyirady P., Karlinger K., Berczi V. Transitional cell and clear cell renal carcinoma: differentiation of distinct histological types with multiphase CT // *Acta Radiol.* 2014. V. 55. № 9. P. 1112-1119.
21. Bonsib S.M., Bhalodia A. Renal neoplasms: an update on immunohistochemical and histochemical features // *Connection.* 2010. P. 178-186.
22. Truong L.D., Shen S.S. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011. V. 135. № 1. P. 92-109.
23. Strobel O., Buchler M.W. Pancreatic metastases from tumors in the urogenital tract // *Gastrointest. Tumors.* 2015. V. 2. № 2. P. 75-82.
24. Moskvina L.V., Andreeva Ju.Ju., Mal'kov P.G., Frank G.A., Alekseev B.Ja., Kalpinskiy A.S., Prjadilova E.V. Klinicheski znachimye morfologicheskie parametry pochechno-kletочноgo raka // *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena.* 2013. № 4. S. 34-39.
25. Ficarra V., Martignoni G., Lohse C., Novara G., Pea M., Cavalleri S., Artibani W. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer – specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2006. V. 175. № 4. P. 1235-1239.
26. Polujančik A.V. Analiz vlijanija sistemnogo lechenija na vyzhivaemost' pacientov s IV stadij raka pochki v prognosticheskikh gruppah // *Onkologičeskij zhurnal.* 2016. V. 10. № 4. S. 85-93.
27. Meidan R., Klipper E., Zalman Y., Yalu R. The role of hypoxia-induced genes in ovarian angiogenesis // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013. V. 25. № 2. P. 343-350.
28. Vera C., Tapia V., Vega M., Romero C. Role of nerve growth factor and its TRKA receptor in normal ovarian and epithelial ovarian cancer angiogenesis // *J. Ovarian Res.* 2014. № 7. P. 82.
29. Ramakrishnan S., Subramanian I.V., Yokoyama Y., Geller M. Angiogenesis in normal and neoplastic ovaries // *Angiogenesis.* 2005. V. 8. № 2. P. 169-182.
30. Alexander M.R., Owens G.K. Epigenetic control of smooth muscle cell differentiation and phenotypic switching in vascular development and disease // *Annu. Rev. Physiol.* 2012. № 74. P. 13-40.
31. Gershtejn E.S., Kushlinskij D.N. Faktory rosta jendotelija sududov pri razlichnyh onkologičeskikh zabolevanijah / V kn.: «Biologičeskie markery opuholej: fundamental'nye i kliničeskie issledovanija» / Pod red. N.E. Kushlinskogo i Krasil'nikova. M. Izdatel'stvo RAMN. 2017. S. 231-268.
32. Folkman J., Long D.M., Becker F.F. Growth and metastasis of tumor in organ culture // *Cancer.* 1963. P. 453-467.
33. Gimbrone M.A., Leapman S.B., Cotran R.S., Folkman J. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization // *J. Exp. Med.* 1972. V. 136. № 2. P. 261-276.
34. Gimbrone M.A., Leapman S.B., Cotran R.S., Folkman J. Tumor angiogenesis: iris neovascularization at a distance from experimental intraocular tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* 1973. V. 50. № 1. P. 219-228.
35. Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumours // *Ann. Surg.* 1972. V. 175. № 3. P. 409-416.
36. Folkman J. What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent? // *J. Natl. Cancer Inst.* 1990. V. 82. № 1. P. 4-6.
37. Folkman J. Angiogenesis. In: Harrison's Textbook of Internal Medicine. 15th Edition. Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., eds. New York: McGraw-Hill. 2001. P. 517-530.
38. Folkman J. Tumor angiogenesis // *Adv. Cancer Res.* 1985. № 43. P.175-230.
39. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat. Rev. Cancer.* 2003. V. 3. № 6. P. 401-410.
40. Fong G.H., Rossant J., Gertsenstein M., Breitman M.L. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium // *Nature.* 1995. V. 376. № 6535. P. 66-70.
41. Pintucci G., Bikfalvi A., Klein S., Rifkin D.B. Angiogenesis and the fibrinolytic system. *Semin. Thromb. Hemost.* 1996. V. 22. № 6. P. 517-524.
42. Ferrara N., Kerbel R.S. Angiogenesis as a therapeutic target // *Nature.* 2005. V. 438. № 7070. P. 967-974.
43. Gacche R.N., Meshram R.J. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1846. № 1. P. 161-179.
44. Herbert S.P., Stainier D.Y. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011. V. 12. № 9. P. 551-564.
45. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 4. P. 692-702.
46. Silvestre J.S., Smdja D.M., Lévy B.I. Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications // *Physiol. Rev.* 2013. V. 93. № 4. P. 1743-1802.
47. Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Jendotelio-zavisimaja reguljacija angiogeneza // *Citologija.* 2017. T. 59. № 4. S. 243-258.
48. Grigor'eva I.N., Solomko Je.Sh., Stepanova E.V., Haratishvili T.K. Ingibirovanie vaskulogennoj mimikrii – novyj podhod k protivopuholevoj antiangiogennoj terapii s ispol'zovanijem nanopreparatov // *Rossijskij bioterapevtičeskij zhurnal.* 2010. T. 9. № 3. S. 9.
49. Dome B., Hendrix M.J., Paku S., et al. Alternative vascularization mechanisms in cancer: pathology and therapeutic implications // *Am. J. Pathol.* 2007. V. 170. № 1. P. 1-15.
50. Liu S., Kong X., Ge D., Wang S., Zhao J., Su L., Zhang S., Zhao B., Miao J. Identification of New Small Molecules as Apoptosis Inhibitors in Vascular Endothelial Cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016. V. 67. № 4. P. 312-318.
51. Duhoux F.P., Machiels J.-P. Antivascular Therapy for Epithelial Ovarian Cancer // *J. Oncol.* 2009-2010. P. 1-16.
52. Kamba T., Tam B.Y., Hashizume H., Haskell A., Sennino B., Mancuso M.R., Norberg S.M., O'Brien S.M., Davis R.B., Gowen L.C., Anderson K.D., Thurston G., Joho S., Springer M.L., Kuo C.J., McDonald D.M. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. V. 290. № 2. P. 560-576.

53. Akino T., Hida K., Hida Y., Tsuchiya K., Freedman D., Muraki C., Ohga N., Matsuda K., Akiyama K., Harabayashi T., Shinohara N., Nonomura K., Klagsbrun M., Shindoh M. Cytogenetic abnormalities of tumor-associated endothelial cells in human malignant tumors // *Am. J. Pathol.* 2009. V. 175. № 6. P. 2657–2667.
54. Gospodarowicz D., Abraham J.A., Schilling J. Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary-derived follicular stellate cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. V. 86. № 19. P. 7311–7315.
55. Keck P.J., Hauser S.D., Krivi G., Sanzo K., Warren T., Feder J., Connolly D.T. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF // *Science.* 1989. V. 246. № 4935. P. 1309–1312.
56. Leung D.W., Cachianes G., Kuang W.J., Goeddel D.V., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen // *Science.* 1989. V. 246. № 4935. P. 1306–1309.
57. Conn G., Soderman D.D., Schaeffer M.T., Wile M., Hatcher V.B., Thomas K.A. Purification of a glycoprotein vascular endothelial cell mitogen from a rat glioma-derived cell line // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. V. 87. № 4. P. 1323–1327.
58. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 5. P. 1011–1027.
59. Ivancov A.O., Macko D.E. Vozmozhnosti immunogistohimicheskogo issledovanija v diagnostike opuholej // *Prakticheskaja onkologija.* 2011. T. 12. № 4. S. 185–193.
60. Haubner R. Tracer for angiogenesis imaging: potential targets and recent progress // *J. Labell. Compounds and Radiopharm.* 2003. № 4. Suppl. 1. P. 33–34.
61. Roskoski R. (Jr.) Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. V. 62. № 3. P. 179–213.
62. Tobler N.E., Detmar M. Tumor and lymph node lymphangiogenesis-impact on cancer metastasis // *J. Leukoc. Biol.* 2006. V. 80. № 4. P. 691–696.
63. Tammela T., Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise // *Cell.* 2010. V. 140. № 4. P. 460–476.
64. Park J.E., Keller G.-A., Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of ECM-bound VEGF // *Mol. Biol. Cell.* 1993. V. 4. № 12. P. 1317–1326.
65. Ourradi K., Blythe T., Jarrett C., Barratt S.L., Welsh G.I., Millar A.B. VEGF isoforms have differential effects on permeability of human pulmonary microvascular endothelial cells // *Respir. Res.* 2017. V. 18. № 1. P. 116.
66. Fukumura D., Gohongi T., Kadambi A., Izumi Y., Ang J., Yun C.O., Buerk D.G., Huang P.L., Jain R.K. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 5. P. 2604–2609.
67. Byrne A.T., Ross L., Holash J., Nakanishi M., Hu L., Hofmann J.I., Yancopoulos G.D., Jaffe R.B. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model // *Clin. Cancer Res.* 2003. V. 9. № 15. P. 5721–5728.
68. Gavalas N.G., Lontos M., Trachana S.P., Bagratuni T., Arapinis C., Liacos C., Dimopoulos M.A., Bamias A. Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. № 8. P. 15885–15909.
69. Sidibé A., Polena H., Pernet-Gallay K., Razanajatovo J., Mannic T., Chaumontel N., Bama S., Maréchal I., Huber P., Gulino-Debrac D., Bouillet L., Vilgrain I. VE-cadherin Y685F knock-in mouse is sensitive to vascular permeability in recurrent angiogenic organs // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2014. V. 307. № 3. P. 455–463.
70. Kut C., Mac Gabhann F., Popel A.S. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer // *Br. J. Cancer.* 2007. V. 97. № 7. P. 978–985.
71. Kushlinskij N.E., Gershtejn E.S. Rol' faktora rosta jendotelija sududov pri rake molochnoj zhelezy // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2002. T. 133. № 6. S. 604–612.
72. Shherbakov A.M., Gershtejn E.S., Anurova O.A., Kushlinskij N.E. Faktor rosta jendotelija sududov i ego receptory pervogo i vtorogo tipa pri rake molochnoj zhelezy // *Voprosy onkologii.* 2005. T. 51. № 3. S. 317–321.
73. Kim E.A., Gershtejn E.S., Vysockaja I.V., Kushlinskij N.E. Jekspressija VEGF i VEGFR2 v opuholjah v processe neoad#juvantnogo lechenija bol'nyh rakom molochnoj zhelezy // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2008. T. 145. № 2. S. 206–209.
74. Gershtejn E.S., Kushlinskij D.N., Levkina N.V., Tereshkina I.V., Nosov V.B., Laktionov K.P., Adamjan L.V. Vzaimosvjaz' jekspressii komponentov VEGF-signal'nogo puti i matriksnyh metalloproteinaz v opuholjah bol'nyh s novoobrazovanijami jaichnikov // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2011. T. 151. № 4. S. 431–435.
75. Gershtejn E.S., Gricaenko E.V., Tereshkina I.V., Ognerubov N.A., Kushlinskij N.E. Faktor rosta jendotelija sududov i komponenty sistemy aktivacii plazminogena v opuholjah bol'nyh rakom jendometrija: kliniko-morfologicheskie korrelyacii // *Molekuljarnaja medicina.* 2013. № 6. S. 27–32.
76. Kushlinskij N.E., Trapeznikova M.F., Gershtejn E.S., Glybin P.V., Kazanceva I.A., Kychakov A.A., Morozov A.P. Faktor rosta jendotelija sududov i ego receptor 2 tipa pri rake pochki // *Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmaceuticheskoi himii.* 2008. T. 6. № 5. S. 31–33.
77. Mac Gabhann F., Popel A.S. Interactions of VEGF isoforms with VEGFR-1, VEGFR-2, and neuropilin in vivo: a computational model of human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. V. 292. № 1. P. 459–474.
78. Rini B.I., Small E.J. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 5. P. 1028–1043.
79. Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors // *FASEB J.* 1999. V. 13. № 1. P. 9–22.
80. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. № 5. P. 1011–1027.
81. Smith A.D., Zhang X., Bryan J., Souza F., Roda M., Sirous R., Zhang H., Vasani A., Griswold M. Vascular Tumor Burden as a New Quantitative CT Biomarker for Predicting Metastatic RCC Response to Antiangiogenic Therapy // *Radiology.* 2016. V. 281. № 2. P. 484–498.
82. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., De Bruijn E.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis // *Pharmacol. Rev.* 2004. V. 56. № 4. P. 549–580.
83. Alitalo K., Korpelainen E. Signaling angiogenesis and lymphangiogenesis // *Current Opinion in Cell Biology.* 1998. V. 10. № 2. P. 159–164.
84. Du R., Lu K.V., Petritsch C., Liu P., Passequé E., Song H., Vandenberg S., Johnson R.S., Werb Z., Bergers G. HIF1alpha induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion // *Cancer Cell.* 2008. V. 13. № 3. P. 206–220.
85. Petrova V.S., Barlev N.A. Reguljacija mikrookruzenija opuholi faktorami gipoksii HIF i belkami semejtva r53 // *Citologija.* 2017. T. 59. № 4. S. 259–270.
86. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-Cell Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 353. № 23. P. 2477–2490.
87. Chubenko V.A. Uspehi lekarstvennogo lechenija v 2016 godu (obzor vaznejshih sobytij v onkologii za 2016 god) // *Prakticheskaja onkologija.* 2017. T. 18. № 1. S. 115–124.
88. Hefler L.A., Mustea A., Könsgen D., Concin N., Tanner B., Strick R., Heinze G., Grimm C., Schuster E., Tempfer C., Reinhaller A., Zeillinger R. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with prognosis in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. V. 13. № 3. P. 898–901.
89. Mendiola M., Barrioso J., Redondo A., Mariño-Enríquez A., Madero R., Espinosa E., Vara J.A., Sánchez-Navarro I., Hernández-Cortés G., Zamora P., Pérez-Fernández E., Miguel-Martín M., Suárez A., Palacios J., González-Barón M., Hardisson D. Angiogenesis-related gene expression profile with independent prognostic value in advanced ovarian carcinoma // *PLoS ONE.* 2008. V. 3. № 12. P. e4051.
90. Buckanovich R.J., Sasaroli D., O'Brien-Jenkins A., Botbyl J., Hammond R., Katsaros D., Sandaltzopoulos R., Liotta L.A., Gimotty P.A., Coukos G. Tumor vascular proteins as biomarkers in ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. V. 25. № 7. P. 852–861.
91. Linehan W.M. Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics // *Genome Res.* 2012. V. 22. № 11. P. 2089–2100.
92. Mihajlenko D.S., Zhinzilo T.A., Kolpakov A.V., Kekeeva T.V., Strel'nikov V.V., Nemcova M.V., Kushlinskij N.E. Osobnosti lokalizacii misens-mutacij gena VHL pri svetlokletocnom rake pochki // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2017. T. 163. № 4. S. 462–465.
93. Mihajlenko D.S., Kolpakov A.V., Kushlinskij N.E. Somaticheskie mutacii – osnovnye sobytija kancerogeneza pri svetlokletocnom rake pochki // *Molekuljarnaja medicina.* 2016. T. 14. № 4. S. 3–9.