

<http://mbiomorph67.ru/>
<http://mbiomorph67.ru/N-78-html/cont.htm>
<http://mbiomorph67.ru/N-78-html/TITL-78.htm>

<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/TITL.HTM>
<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-78-html/TITL-78.htm>
<http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-78-html/cont.htm>

УДК: 618.19-006.6:616.13/.16

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСУДИСТОМ КОМПОНЕНТЕ КОММУНИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2023 г. Доросевич А. Е., Голикова В. И.

Процесс формирования новых сосудов опухолевой ткани имеет важное значение. Несмотря на относительно длительную жизнеспособность опухолевой клетки в условиях дефицита питательных веществ и кислорода, без васкуляризации опухоль ограничена в росте. Развитие микроциркуляторного компонента коммуникационных систем рака молочной железы происходит при воздействии различных факторов, продуцируемых как самостоятельно раковыми клетками, так и клеточным микроокружением. В данном обзоре рассмотрены теоретические аспекты васкуляризации ткани опухоли, показана роль ангиогенеза как фактора прогрессирования, метастазирования и неблагоприятного прогноза при раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; ангиогенез; коммуникационные системы; клеточное микроокружение.

Введение

Термин «ангиогенез» был введен в науку в 1935 году и первоначально имел значение при описании механизмов формирования кровеносных сосудов в плаценте. С течением времени была исследована функциональная роль ангиогенеза в нормальных физиологических процессах и при хронических заболеваниях: развитие и атрезия фолликулов в яичниках, формирование коллатерального кровообращения при инфаркте миокарда, заживление ран. Оценка васкуляризации опухолевой ткани приобрела значимость благодаря работам Дж. Фолькмана, его гипотезе о том, что таргетинг ангиогенеза может быть полезным при лечении онкологических заболеваний, а опухолевое образование не способно к росту более 10⁶ клеток (1-2 мм) без васкуляризации [1, 2]. В настоящее время неоангиогенез является одним из важнейших компонентов канцерогенеза, в том числе при раке молочной железы (РМЖ) [3, 4].

Гетерогенность сосудистой сети рака молочной железы

Кровообращение ткани РМЖ включает сосудистое звено из новообразованных микрососудов, а также внесосудистый незамкнутый кровоток, представленный каналами и щелями, лишенными эпителиальной выстилки [5]. Стенка опухолевых сосудов не имеет полноценной базальной мембраны и перицитов. Она состоит из эндотелиальных клеток неправильной формы с волнистыми краями и длинными цитоплазматическими выступами, выходящими наружу через просвет сосуда. За счет небольших межклеточных промежутков они создают мозаичный вид эпителия [6].

В ткани РМЖ можно различить несколько типов новообразованных сосудов: протокапилляры, капилляры, синусоиды и венулоподобные микрососуды, - то есть формируется хаотичная сеть из сосудистых структур нескольких типов. Новообразованные сосуды не имеют иерархичных ветвлений, они незрелые и негерметичные, имеют более тонкую стенку. Исследование интенсивности ангиогенеза в строме, паренхиме и растущем крае РМЖ с помощью иммуногистохимии (CD34) определило наибольшую концентрацию новообразованных сосудов на инвазивном фронте опухоли, которая оказалась в 2,15 раз выше, чем в паренхиме, и в 4,61 раза выше, чем в строме [7]. Кроме того, для опухолевого ангиогенеза характерна функциональная гетерогенность, а именно: чередование этапов активации ангиогенеза, дифференцировки сосудов, регрессия некоторых звеньев микроциркуляторного русла, формирование клеточных коопераций вокруг сосудов [8].

Способы неоангиогенеза опухоли

Существует, по меньшей мере, пять различных механизмов образования сосудов: инвагинационный ангиогенез, васкулогенная мимикрия, васкулогенез, гломерулоидный ангиогенез и сосудистый кооптион. Такое число способов ангиогенеза обусловлено его стимуляцией факторами роста, всего их около 30 [9]. Ангиогенные факторы являются промоторами как нормального – физиологического, так и опухоль-ассоциированного ангиогенеза. При этом их повышенное образование – характерная особенность для раковых клеток. Среди всех ангиогенных факторов различают наиболее важные три семейства пептидов: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [10].

VEGF был обнаружен в 1983 году и первоначально получил известность, как неопознанный опухолевый фактор, повышающий сосудистую проницаемость. На современном этапе изучения ангиогенеза установлено, что VEGF играет ключевую роль в образовании новых сосудов опухолевой ткани, является специфическим митогеном для клеток сосудистого эндотелия [11, 12]. Семейство пептидов VEGF-фактора включает VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, вирусный гомолог VEGF-E и плацентарный ростовой фактор (PLGF). VEGF-A – мощный индуктор пролиферации клеток эндотелия

сосудов. Он способствует повышению сосудистой проницаемости, приводит к увеличению реактивности периваскулярного пространства, стимулирует экспрессию белка адгезии (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1)). VEGF-B проявляет слабый ангиогенный эффект, в его функции входит регуляция деградации внеклеточного матрикса, клеточной адгезии и миграции. Кроме того, VEGF-B поддерживает функции новообразованных кровеносных сосудов, повышая выживаемость эндотелиоцитов. VEGF-C и VEGF-D участвуют, в большей степени, в лимфангиогенезе, а PLGF в значительном количестве экспрессируется трофобластом, участвует в васкуляризации ворсин плаценты. Стоит отметить, что VEGF-B и PLGF также косвенно способствуют формированию сосудов при патологических процессах, стимулируя VEGF-A-опосредованный ангиогенез. Происходит данный процесс путем связывания PLGF и VEGF-B с VEGFR-1, что индуцирует высвобождение VEGF-A [13].

VEGF обладает специфичностью к эндотелиоцитам. Стимулируя рецепторы VEGFR-2 на поверхности эндотелиальных клеток, он приводит к димеризации рецептора и последующей активации PLC-PKC-Raf киназа-МЕК-митоген-активированной протеин киназы (МАРК). Далее происходит активный синтез ДНК. Разрушаются межклеточные контакты, образовавшиеся промежутки заполняются микротромбами под действием металлопротеиназ (MMPs), деградирует базальная мембрана и отделяются перициты. Эндотелиальные клетки дифференцируются на концевые и стеблевые [14]. С привлечением перицитов развивается новая базальная мембрана. В свою очередь стеблевые клетки делятся и обеспечивают рост кровеносного сосуда. Таким образом, клетки эндотелия, подобно острому наконечнику, следуют в опухолевое образование и формируют сосудистый росток. Весь процесс ангиогенеза опухолевой ткани происходит в сопровождении гиалиноза сосудистой стенки, внутривенными геморрагиями и плазморрагиями, что клинически проявляет себя кровотечением из опухолевого образования [15].

Кроме VEGF активное участие в образовании сосудов опухолевой ткани принимают стимуляторы ангиогенеза FGF. Белки этого семейства, в отличие от VEGF, связываются не только с рецепторами эндотелиоцитов, но также с рецепторами других клеток, например, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. В настоящее время известны 23 структурно родственные белка этого семейства [16]. Первые две формы FGF, кислая (acid, aFGF/FGF1) и основная (basic, bFGF/FGF2), считаются наиболее изученными. Участие в ангиогенезе опухолевой ткани – отличительная особенность белка FGF2. Он стимулирует неоангиогенез, взаимодействуя с мембраносвязанным интегрином $\beta 3$ [17]. Продукция FGF и его рецепторов значительно повышается в условиях хронической и острой ишемии. Кроме митогенного эффекта, белки семейства FGF стимулируют секрецию эндотелием протеаз,

активаторов плазминогена и коллагеназы, расщепляющих внеклеточный матрикс [18].

Недавние исследования также описывают FGF2, как модулятор TGF- β -индуцированного мезенхимального перехода эндотелиоцитов в миофибробласты и другие типы мезенхимальных клеток [19]. FGF2 через реактивацию пути MEK-ERK усиливает эпителиально-мезенхимальный переход в сторону немиеофибробластических клеток. Такой механизм связан с более инвазивным типом мезенхимальных клеток, способных к метастазированию [20]. TGF- β в норме регулирует эмбриогенез, гомеостаз тканей. Роль этого цитокина в развитии ангиогенеза РМЖ многопланова за счет мутации гена TGF- β 1. Так, низкая экспрессия TGF- β RI усиливает ангиогенез, супрессию воспалительных реакций и метастазирование через функциональную реализацию TGF- β 1/Smad сигнальной трансдукции. Если гены TGF- β оказались подвергнуты мутации, опухоль приобретет устойчивость к подавляющему действию цитокина. Тогда способствовать канцерогенезу будут высокие концентрации TGF- β . Двойное действие этого цитокина на онкологическую активность, в роли супрессора опухолевого роста или промотора метастазирования, определяется как «парадокс TGF- β » [21, 22].

Кроме того, FGF2 косвенно способствует опухоль-ассоциированному ангиогенезу при взаимодействии с PDGF-BB [23]. Последний действует как синергист эпителиального фактора роста, обеспечивая пролиферацию, миграцию и образование трубок в эндотелиальных клетках [24]. Механизм действия PDGF основан на миграции гладкомышечных клеток и перицитов, активной пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток, повышенном синтезе компонентов соединительной ткани. Через опосредованную PDGF-BB миграцию перицитов происходит формирование одного из способов ангиогенеза – васкулогенной мимикрии [25].

Васкулогенную мимикрию признано считать главным признаком высокой степени злокачественности и вероятности метастазирования опухоли [26, 27]. Однако существуют данные о наблюдениях 8% хирургически удаленных опухолей молочной железы, свидетельствующие о том, что микрососудистая мимикрия является признаком неметастазирующих опухолей [28]. Процесс формирования новых сосудов осуществляется без участия эндотелиальных клеток, что значительно отличается от классического неоангиогенеза [26, 27]. При тубулярном типе васкулогенной мимикрии опухолевые клетки сами выстраивают сосудоподобные структуры, формируют сосудистые каналы. При этом зависимости от каких-либо проангиогенных факторов не наблюдается [29]. А при матриксном типе ангиогенеза новообразованные сосудистые структуры не имеют сходства с нормальными сосудами ни топологически, ни морфологически. Такой механизм наблюдают при многих онкологических заболеваниях, в том числе при воспалительном и протоковом РМЖ. Обеспечивая постоянный

метаболизм опухолевых клеток, васкулогенная мимикрия предотвращает их некроз, следовательно, коррелирует с высоким риском летального исхода, уменьшением продолжительности 5-летней выживаемости при РМЖ [30].

Ангиопоэтины, тромбоцитарный фактор роста-В (PDGF-В), эфрины и EphВ-рецепторы оказывают влияние на совершение ангиогенеза путем инвагинации. Инвагинация – расщепляющий ангиогенез, при котором материнский сосуд увеличивается в размерах и путем растягивания сосудистой стенки делится на две дочерние части с образованием трансваскулярных столбов («целующиеся контакты»). Эндотелиоциты соединяются с клетками противоположной стороны сосуда, что в итоге приводит к перфорации клеточной мембраны с заполнением пространства между бислоем эндотелиальных клеток интерстициальной тканью [31, 32]. Так как деления эндотелиоцитов не происходит, и на формирование новых сосудов уходит меньшее количество энергии, в результате инвагинационный ангиогенез протекает достаточно быстро (до нескольких часов) [30].

При васкулогенезе новые кровеносные сосуды образуются *de novo* из гематопоэтических клеток. Особая роль принадлежит эндотелиальным прогениторным клеткам (ЭПК), которые поступают из костного мозга в зону гипоксии, вызванной повреждением или опухолевым процессом, и дифференцируются в зрелые эндотелиоциты. Стимулируют васкулогенез также гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (G-CSF и GM-CSF), VEGF, ангиопоэтин-1, эритропоэтин и другие регуляторы [33, 34, 35]. Следует отметить, что васкулогенез не является специфичным для опухолевой ткани, он также составляет основу физиологического ангиогенеза [36]. Однако доказано увеличение количества ЭПК в крови пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, сравнительно со здоровыми людьми [37, 38].

Один из путей васкуляризации имеет преимущество при прогрессировании РМЖ. Это гломерулоидный ангиогенез, получивший свое название за макроскопическое сходство сосудистых образований с почечными клубочками [39]. Для гломерулоидных телец, плотных гнезд сосудов, характерно наличие редуцированной базальной мембраны, выстланной эндотелием и окутанной пролиферирующими перицитами [40]. Под воздействием VEGF материнская артериола, из которой формируются гломерулоидные тельца, увеличивается в размере. Гломерулоидные тельца в просвете материнского сосуда образуют скопление эндотелиоцитов, направленное в соединительную ткань, окружающую сосуд. Эндотелиоциты в просвете сосуда образуют большое количество мелких каналов. В последующем они разделяются, расстояние между ними увеличивается и формируется базальная мембрана [8]. Альтернативное мнение В. Döme et al о развитии гломерулоидного ангиогенеза состоит в том, что образование гломерулоидных тел в опухолевой ткани происходит путем нагромождения

существующих капилляров и прилежащих к ним ветвей с ремоделированием и развитием новых кровеносных сосудов [41].

Также при высокоагрессивных опухолях возможен захват сосудов – кооптация, - кровоснабжение за счет вовлечения сосудов из окружающих тканей. При этом клетки опухоли мигрируют и размножаются вдоль уже существующих сосудов на самой ранней стадии роста [36].

Микроокружение аномальных кровеносных сосудов.

На ангиогенез РМЖ большое влияние оказывает микроокружение сосудов, а именно степень инфильтрации периваскулярного пространства макрофагами, тучными клетками, фибробластами [5].

Роль макрофагов, как одного из факторов метастазирования РМЖ, продемонстрирована во многих научных работах [42, 43, 44]. Продукция макрофагами провоспалительных цитокинов, приводящая к хроническому воспалению, может стать пусковым механизмом для развития опухолевого образования. Опухоль-ассоциированные макрофаги способствуют миграции, инвазии и интравазации клеток опухоли [45, 42, 44]. Проведение интравитальной визуализации опухолевой ткани молочной железы грызунов показало, что по достижению кровеносных сосудов, клетки РМЖ интравазируются только в тех участках, которые инфильтрированы макрофагами. Другими словами, метастатические структуры, в микроокружении которых замечены макрофаги, выступают в качестве порталов для интравазации [46, 47]. Еще один фактор метастазирования – прямой контакт между опухолевыми клетками и периваскулярными макрофагами. Физический контакт трансформированных клеток и макрофагов индуцирует активность RhoA (члена семейства Rho GTPases) в опухолевых клетках, вызывая образование инвадоподий. Это позволяет клеткам опухоли прорываться через матриксные барьеры в процессе миграции [36, 46].

Помимо вышесказанного есть сведения о влиянии макрофагов на ангиогенез по причине метаболических нарушений в периваскулярном пространстве [48]. Нарушения обмена веществ возникают вследствие недостаточной и некогерентной перфузии крови в опухолевой ткани. Образуются периваскулярные гипоксические участки, с последующим формированием «горячих пятен» ангиогенеза. Зоны гипоксии являются хемоаттрактивными для макрофагов, придают им ангиогенную активность [13, 48]. В условиях гипоксии сами клетки опухоли путем синтеза лактата косвенно стимулируют синтез макрофагов группы M2 [49].

Также опухоль-ассоциированные макрофаги синтезируют фактор роста фибробластов бета (FGF- β), управляют гипоксически индуцируемыми генами, такими как VEGFA, что усиливает функции ангиогенеза, иммуносупрессии, метастазирования и рекрутирования моноцитов и макрофагов [50, 51].

Опухоль-ассоциированные фибробласты также являются одним из главных компонентов микроокружения опухоли. Под влиянием секретлируемых в процессе канцерогенеза TGF- β и PDGF фибробласты

сочетают в себе признаки, близкие по фенотипу к гладкомышечным клеткам (миофибробластам), и качества, свойственные незрелым эмбриональным и стволовым клеткам [13]. Эти клетки экспрессируют и секретируют множество факторов роста, хемокинов, структурных и ферментативных компонентов внеклеточного матрикса: альфа-гладкомышечный актин, фибробласт-специфический белок-1, виментин, тромбоцитарный фактор роста рецептора бета, нейрон глиальных антигенов. Фибробласты – высокопластичные клетки микроокружения опухоли. Активированные фибробласты могут трансдифференцироваться в разные клетки: эндотелиоциты, адипоциты, миоциты и другие клетки, - могут приобретать периваскулярные и васкулярные функции. Фибробласты периваскулярного пространства способны нарушать нормальную эпителиальную архитектуру, они устраняют эпителиальную клеточную адгезию, тем самым снимают внутреннее подавление роста и активируют неопластическое развитие [52, 53]. Активированные фибробласты обладают провоспалительным профилем экспрессии, рекрутируют иммунные клетки и регулируют опухолевый иммунитет. Например, опухоль-ассоциированные фибробласты, производные S100A4 определяют инфильтрацию ткани РМЖ Т-клетками, действие которых ведет к метастазам в легкие при экспериментальном РМЖ [54]. В очагах метастазирования фибробласты запускают пролиферацию злокачественных клеток, продуцируют периостин, что вызывает метастатическую колонизацию и стабилизацию свойств раковых клеток, а также запускает развитие новых опухолевых образований [55].

Еще один компонент периваскулярного микроокружения – перициты. Данные клетки окружают капилляры и микрососуды во всех тканях, регулируют сосудистый морфогенез, продуцируют проангиогенные факторы и регулируют артериальное давление путем сократительной функции [56]. В процессе канцерогенеза отростки перицитов укорачиваются, подавляются межклеточные контакты, и перициты переходят в периваскулярное пространство. Несмотря на то, что настенные клетки сосудов аномальны, они способны вырабатывать сигналы для выживания новообразованных кровеносных сосудов опухоли [57]. Перициты обладают сходными функциональными и морфологическими признаками со стромальными миофибробластами. Например, экспрессией клетками поверхностного рецептора эндосиалина (CD248). Участие эндотелиосина в канцерогенезе обусловлено его влиянием на клеточные взаимодействия перицитов и опухолевых клеток. Это позволяет клеткам опухоли метастазировать через слой эндотелия [58]. Степень инфильтрации опухолевой ткани перицитами мала, характерен дефицит этих клеток. Наблюдения за перицит-дефицитными злокачественными новообразованиями позволили ученым предположить, что перициты способны подавлять иммунитет, ингибировать Т-клеточные реакции. Взаимодействие с иммунной системой посредством индукции гипоксии и процесса миграции опухолевых клеток связана еще и с тем, что

перициты изначально обладают мощным иммуносупрессивным потенциалом, как предки мезенхимальных стволовых клеток [59, 60].

В тканях РМЖ отмечено также взаимодействие между лимфоцитами и опухолевыми клетками. Особенности распределения Т-лимфоцитов заключаются в их максимальной концентрации в периваскулярном пространстве венул, капилляров. В перитуморальных тканях количество клеток иммунной системы снижено, при этом в перикапиллярных областях концентрация их в 2-3 раза больше, чем в микроокружении венул [1]. Влияние клеток иммунной системы на ангиогенез неоднозначно: они могут как стимулировать, так и ограничивать ангиогенез опухолевой ткани. В серии опытов *in vitro* и *in vivo* в модели ишемии задней конечности [61] было проанализировано участие клеток Th1, Th2, Th17 и Treg CM в регулировании васкуляризации ткани. Анализ данных показал, что цитокины Th2 и Th17 оказывают свое действие непосредственно на эндотелиоциты, вызывая их пролиферацию. Цитокины Th1, напротив, индуцируют регрессию сосудов *in vitro*, а клетки Treg CM оказывают умеренное или полное отсутствие влияния на васкуляризацию. Регуляторные клетки синтезируют трансформирующий фактор роста TGF β , интерлейкины IL-10, IL-35, IL-37 и другие цитокины. Из их функций примечательно подавление воспалительной реакции иммунных клеток: цитокины стимулируют пролиферацию, повышают активность В-лимфоцитов, регуляторных Т-клеток, понижают при этом активность Th17, подавляют цитотоксический ответ, предотвращают инфильтрацию эозинофилов и нейтрофилов [62, 63].

Заключение

Сосудистое русло при РМЖ характеризуется структурной и функциональной гетерогенностью. Неангиогенез может происходить из уже имеющихся в опухолевой ткани эндотелиальных структур (инвагинирующий ангиогенез, гломерулоидный ангиогенез), *de novo* - из гематопоетических клеток (васкулогенез), путем привлечения сосудов из окружающих тканей (кооптация), с помощью формирования сосудоподобных структур без участия эндотелиальных клеток (васкулогенная мимикрия). Формирование новых сосудов связано с активацией различных ангиогенных факторов, участием клеточного микроокружения РМЖ. Прогноз при опухоли молочной железы во многом связан с процессами ангиогенеза. Поэтому детальное изучение научных данных о закономерностях взаимодействия прогрессии опухолевого роста и ангиогенеза является ключевым фактором к эффективной терапии РМЖ и увеличению продолжительности жизни пациентов.

Литература

1. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G. выделение опухолевого фактора, ответственного за ангиогенез. J. Exp. Медицинский. 1971; 133:275-288. doi:10.1084 / jem.133.2.275.

2. Rao N., Lee Y.F., Ge R. Novel endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic potential. *Acta Pharmacol. Sin.* 2015; 36:1177-1190. doi: 10.1038/aps.2015.73.
3. Digital microscopy assessment of angiogenesis in different breast cancer compartments / A. Haisan [et al.] // *Biomed Res Int.* 2013; Vol.2013: P. 286902. doi: 10.1155/2013/286902.
4. Yehya AHS, Asif M, Petersen SH, Subramaniam AV, Kono K, Majid AMSA, Oon CE. Angiogenesis: Managing the Culprits behind Tumorigenesis and Metastasis // *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(1). pii: E8. doi: 10.3390/medicina54010008.
5. М.В. Мнихович. Стромально-паренхиматозные взаимоотношения, сосудистый компонент и его клеточного микроокружения при фиброзно-кистозной болезни и раке молочной железы // *Вестник новых медицинских технологий.* 2013; 1:1-7.
6. Мнихович М.В., Мишина Е.С., Безуглова Т.В., Буньков К.В. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в карциномах молочной железы: современное состояние проблемы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018;14(1):20-7.
7. Digital microscopy assessment of angiogenesis in different breast cancer compartments / A. Haisan [et al.] // *Biomed Res Int.* - 2013. - Vol. 2013. - P. 286902. doi: 10.1155/2013/286902.
8. Gangqin Xi, Ning Cao, Wenhui Guo, Deyong Kang, Zhong Chen, Jiajia He, Wenjiao Ren, Tingfeng Shen, Chuan Wang, Jianxin Chen. Label-free imaging of blood vessels in human normal breast and breast tumor tissue using multiphoton microscopy // *Scanning.* 2019;5192875;1-8. doi: 10.1155/2019/5192875.
9. И.В. Майбородин, С.Э. Красильников, А.Е. Козяков, Е.В. Бабаянц, А.П. Кулиджанян. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза, как прогностического фактора развития рака // *Новости хирургии.* 2015;23(3):339-347.
10. Xianjie Jiang, Jie Wang et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research/* 2020; 39:204:1-19.
11. N.S. Vasudev, A.R. Reynolds. **Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions** // *Angiogenesis*, 17 (2014), pp. 471-494, [10.1007/s10456-014-9420-y](https://doi.org/10.1007/s10456-014-9420-y)
12. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2017; 17:457-474.
13. В.П. Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина, О.И. Гурина. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // *ВЕСТНИК РАМН.* 2012; 2:23-34 с.
14. Tina Bøgelund Kristensen, Malin L. T. Knutsson, Markus Wehland, Britt Elmedal Laursen, Daniela Grimm, Elisabeth Warnke and Nils E. Magnusson Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Breast Cancer // *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 15:23024-23041;

15. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы. РМЖ. 2022; 3:20-23.
16. Булгин Д.В., Андреева О.В. Терапевтический ангиогенез с использованием активаторов роста и клеток костного мозга: биологические основы и перспективы клонического применения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015;17(3):89-111.
17. 10. Beenken A, Mohammadi M. The structural biology of the FGF19 subfamily // *Adv Exp Med Biol*. 2012; 728:1-24. doi:10.1007/978-1-4614-0887-1_1.
18. Turner N., Grose R., Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer // *Nat Rev Cancer*. 2010;10(2):116-129.
19. Miyazono K, Katsuno Y, Koinuma D, Ehata S and Morikawa M. Intracellular and extracellular TGF- β signaling in cancer: some recent topics. *Front Med*. 2018; 12:387-411.
20. Akatsu Y, Takahashi N, Yoshimatsu Y, Kimuro S et al. Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- β -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1 // *Mol Oncol*. 2019 Aug;13(8):1706-1724. doi: 10.1002/1878-0261.12504.
21. Бабышкина Н.Н., Вторушин С.В., Дронова Т.А., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Цыганов М.М., Паталяк С.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. Роль рецептора трансформирующего фактора роста bI типа (TGF-BRI) в прогрессировании люминального подтипа рака молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(2):27-35 с.
22. Шевченко В.Е., Ковалев С.В., Арноцкая Н.Е., Никифорова З.Н., Кудрявцев И.А., Савченко Е.А., Брюховецкий И.С. Молекулярные детерминанты действия трансформирующего фактора роста бета-1 на клетки глиобластомы человека // *Успехи молекулярной онкологии / Advances in molecular oncology*. 2016; 3(2): 50–59 с.
23. Nissen LJ, Cao R, Hedlund EM, Wang Z, Zhao X, Wetterskog D, et al. Angiogenic factors FGF2 and PDGF-BB synergistically promote murine tumor neovascularization and metastasis. *J Clin Invest*. 2007;117(10):2766–77.
24. Liang S, Yu H, Chen X, Shen T, Cui Z, Si G, et al. PDGF-BB/KLF4/VEGF Signaling Axis in Pulmonary Artery Endothelial Cell Angiogenesis. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(6):2333–49.
25. Thijssen VL, Paulis YW, Nowak-Sliwinska P, Deumelandt KL, Hosaka K, Soetekouw PM, et al. Targeting PDGF-mediated recruitment of pericytes blocks vascular mimicry and tumor growth. *J Pathol*. 2018;246(4):447–58.
26. Haiaty S, Rashidi MR, Akbarzadeh M, Maroufi NF, Yousefi B, Nouri M. Targeting vasculogenic mimicry by phytochemicals: A potential opportunity for cancer therapy // *IUBMB Life*. 2020. doi: 10.1002/iub.2233.

27. Hulin JA, Tommasi S, Elliot D, Mangoni AA. Small molecule inhibition of DDAH1 significantly attenuates triple negative breast cancer cell vasculogenic mimicry in vitro // *Biomed Pharmacother.* 2019; 111:602-12.
28. Yue WY, Chen ZP. Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma? *J Histochem Cytochem.* 2005; 53:997-1002. doi:10.1369/jhc.4A6521.2005.
29. Luo Q, Wang J, Zhao W, Peng Z, Liu X, Li B, Zhang H, Shan B, Zhang C, Duan C. J. Vasculogenic mimicry in carcinogenesis and clinical applications // *Hematol Oncol.* 2020;13(1):19. doi: 10.1186/s13045-020-00858-6.
30. Штабинская, Т.Т. Ангиогенез в аденокарциноме толстой кишки: монография / Т. Т. Штабинская, В. А. Басинский, С. А. Ляликов. – Гродно: ГрГМУ, 2018:132 с. ISBN 978-985-558-977-9.
31. Васильев И.С., Васильев С.А., Абушкин И.А., Денис А.Г., Судейкина О.А., Лапин В.О., Романова О.А., Васильев Ю.С., Васильев В.С., Карпов И.А. Ангиогенез (литературный обзор) // *Human. Sport. Medicine.* 2017;17(1):36-45. doi: 10.14529/hsm170104.
32. Krishna Priya S, Nagare RP, Sneha VS, Sidhanth C, Bindhya S, Manasa P, Ganesan TS. Tumour angiogenesis-Origin of blood vessels // *Int J Cancer.* 2016 Aug 15;139(4):729-35. doi: 10.1002/ijc.30067.
33. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // *Вопросы патогенеза Diabetes mellitus.* 2012;(4):17–27.
34. Konenkov VI, Borodin YuI, Lyubarskiy MS. *Limfologiya.* Novosibirsk: Izdatel'skiy dom «Manuskript»; 2012. Pp. 205-215, 238-265. [Russian].
35. Poveshchenko AF, Konenkov VI. Mechanisms and Factors of Angiogenesis. *Uspekhi fiziol. Nauk.* 2010; 41(2):68-89. [Russian].
36. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) // *Медицинские науки (14.01.00 Клиническая медицина).* 2015; 5:14.00.00 УДК 611-018.74.
37. Moschetta M., Mishima Y., Sahin I. et al. Role of endothelial progenitor cells in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846(1):26-39. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.03.005.
38. Paprocka M., Kieda C., Kantor A. et al. Increased endothelial progenitor cell number in early stage of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(5):947-52. DOI: 10.1097/njg.0000000000000961.
39. Bugyik E, Renyi-Vamos F, Szabo V, Dezso K, Ecker N, Rokusz A, Nagy P, Dome B, Paku S. Mechanisms of vascularization in murine models of primary and metastatic tumor growth // *Chin J Cancer.* 2016; 35:19. doi: 10.1186/s40880-016-0083-5.
40. Сеньчукова М.А., Макарова Е.В., Калинин Е.А., Ткачев В.В. Современные представления о происхождении, особенностях морфологии, прогностической и предиктивной значимости опухолевых сосудов // *Российский биотерапевтический журнал.* 2019; 18:6-15.

41. Alternative vascularization mechanisms in cancer. Pathology and therapeutic implications / B. Döme [et al.] // *Am. J. Pathol.* 2007; 170:1-15.
42. Sánchez-González I, Bobien A, Molnar C, Schmid S, Strotbek M, Boerries M, Busch H, Olayioye MA. miR-149 Suppresses breast cancer metastasis by blocking paracrine interactions with macrophages // *Cancer Res.* 2020;80(6):1330-1341. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1934.
43. Dos Reis DC, Damasceno KA, de Campos CB, Veloso ES, Pêgas GRA, Kraemer LR, Rodrigues MA, Mattos MS, Gomes DA, Campos PP, Ferreira E, Russo RC, Cassali GD. Versican and tumor-associated macrophages promotes tumor progression and metastasis in canine and murine models of breast carcinoma // *Front Oncol.* 2019; 9:577. doi: 10.3389/fonc.2019.00577.
44. Biswas SK, Allavena P, Mantovani A. Tumor-associated macrophages: functional diversity, clinical significance, and open questions. *Semin Immunopathol.* 2013; 35:585–600. doi: 10.1007/s00281-013-0367-7.
45. J. Wyckoff, B. Gligorijevic, D. Entenberg, J. Segall, J. Condeelis, High-resolution multiphoton imaging of tumors in vivo. // *Cold Spring Harb. Protoc.* 2011;1167-1184.
46. A. Patsialou, Y. Wang, J. Lin, K. Whitney, S. Goswami, P. A. Kenny, J. S. Condeelis. Selective gene-expression profiling of migratory tumor cells in vivo predicts clinical outcome in breast cancer patients // *Breast Cancer Res.* 2012;14; R139.
47. Linde N, Casanova-Acebes M, Sosa MS, Mortha A, Rahman A, Farias E, Harper K, Tardio E, Reyes Torres I, Jones, J, Condeelis J, Merad M, Aguirre-Ghiso JA. Macrophages orchestrate breast cancer early dissemination and metastasis // *Nat Commun.* 2018;9(1):21. doi: 10.1038/s41467-017-02481-5.
48. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell* 2011; 144: 646-674.
49. Beltraminelli T, De Palma M. Biology and therapeutic targeting of tumour-associated macrophages // *J Pathol.* 2020;1-20. doi: 10.1002/path.5403.
50. Kim JH, Hwang KH, Park KS, Kong ID, Cha SK. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *J Lifestyle Med.* 2015;5(1):1–6.
52. Ahirwar DK, Nasser MW, Ouseph MM, Elbaz M, Cuitiño MC, Kladney RD, Varikuti S, Kaul K, Satoskar AR, Ramaswamy B, Zhang X, Ostrowski MC, Leone G, Ganju RK. Fibroblast-derived CXCL12 promotes breast cancer metastasis by facilitating tumor cell intravasation // *Oncogene.* 2018;37(32):4428-4442. doi: 10.1038/s41388-018-0263-7.
53. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment // *Cancer Cell.* 2012; 21:309–322.
54. B. Grum-Schwensen, J. Klingelhofer, M. Grigorian, K. Almholt, B.S. Nielsen, E. Lukanidin, N. Lung metastasis fails in MMTV-PyMT oncomice lacking S100A4 due to a T-cell deficiency in primary tumors // *Cancer Res.* 2010;70:936-947.

55. I. Malanchi, A. Santamaria-Martinez, E. Susanto, H. Peng, H.A. Lehr, J.F. Delaloye, J. Huelsken. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization // *Nature*. 2012; 481:85-89.
56. Armulik A, Genove G, Betscholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises // *Dev Cell*. 2011;21(2):193-215.
57. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост // *Российские биомедицинские исследования*. 2017;2(4):3-10.
58. Viski C, König C, Kijewska M, Mogler C, Isacke CM, Augustin HG. Endosialin-expressing pericytes promote metastatic dissemination // *Cancer Res*. 2016;76(18):5313-25. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0932.
59. Lugassy C, Zadrán S, Bentolila L et al. Angiotropism, pericytic mimicry and extravascular migratory metastasis in melanoma: an alternative to intravascular cancer dissemination // *Cancer Microenviron*. 2014;7(3):139-152.
60. Péault B. Peril in perishing pericytes // *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(10). pii: djv254. doi: 10.1093/jnci/djv254.
61. Kwee BJ, Budina E, Najibi AJ, Mooney DJ. CD4 T-cells regulate angiogenesis and myogenesis // *Biomaterials*. 2018; 178:109-121. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.003.
62. И. П. Шиловский, М. Е. Дынева, О. М. Курбачева, Д. А. Кудлай, М. Р. Хаитов. Роль интерлейкина-37 в патогенезе аллергических заболеваний // *АСТА NATURAE*. 2019; 4(43):54-64 с.
63. Ганцев Ш.Х., Бакиев Р.Р. Локально-тканевый интерлейкиновый профиль при раке молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2016;21(1–2):60-65 с.

Вклад авторов

А. Е. Доросевич: разработка концепции исследования, научное редактирование рукописи.

В. И. Голикова: поиск источников в научных базах данных, анализ материала, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A. E. Dorosevich: development of the research concept, scientific editing of the article.

V. I. Golikova: search for sources in scientific databases, analysis of the material, article writing.

MODERN CONCEPTS ON THE VASCULAR COMPONENT OF COMMUNICATION SYSTEMS IN BREAST CANCER

Dorosevich A. E., Golikova V. I.

The process of formation of new vessels of tumor tissue is important. Despite the relatively long-term viability of the tumor cell in conditions of nutrient and

oxygen deficiency, without vascularization, the tumor is limited in growth. The development of the microcirculatory component of breast cancer communication systems occurs under the influence of various factors produced both independently by cancer cells and by the cellular micro-surroundings. This review examines the theoretical aspects of tumor tissue vascularization, shows the role of angiogenesis as a factor of progression, metastasis and unfavorable prognosis in breast cancer.

Key words: breast cancer; angiogenesis; communication systems; cellular micro-surroundings.

Кафедра патологической анатомии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России
Поступила в редакцию 4.04.2023.