

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-006.6

© Коллектив авторов, 2025

И.О. Головкин<sup>1</sup>, К.А. Алиев<sup>1</sup>, Т.П. Макалиш<sup>1</sup>,  
Э.Р. Асанова<sup>1</sup>, П.Е. Максимова<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Зяблицкая<sup>1</sup>

### РОЛЬ ФАКТОРОВ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ РАКА ЯИЧНИКА И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт  
им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

Злокачественные новообразования молочной железы и органов женской репродуктивной системы остаются одной из ведущих причин смертности среди женщин, что связано с поздней диагностикой и ограниченной эффективностью стандартных методов лечения. Современные исследования сосредоточены на изучении молекулярных механизмов прогрессирования заболевания, включая ангиогенез.

*Цель.* Изучить степень экспрессии факторов ангиогенеза, гипоксии и матриксных металлопротеиназ при местнораспространенном резистентном раке яичников и молочной железы.

*Материал и методы.* Исследование проводили на образцах тканей пациенток с серозной аденокарциномой яичника II–III стадий или протоковой карциномой молочной железы. Методом иммуногистохимии определяли экспрессию VEGF, ANG2, HIF-1a и MMP12. Данные анализировали с использованием критерия Манна–Уитни и корреляционного анализа Пирсона.

*Результаты.* Нами было отмечено достоверное повышение экспрессии VEGF, ANG2 и HIF-1a в опухолевых и окружающих тканях, а также снижение экспрессии MMP12 в эндотелии сосудов. Это свидетельствует о значительной роли ангиогенеза в прогрессировании заболевания и возможности его использования в качестве терапевтической мишени.

*Ключевые слова:* рак яичника, рак молочной железы, резистентность, микроокружение, ангиогенез.

I.O. Golovkin, K.A. Aliev, T.P. Makalish,

E.R. Asanova, P.E. Maksimova, E.Yu. Zyablitskaya

### THE ROLE OF TUMOR MICROENVIRONMENT FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF OVARIAN AND BREAST CANCER

Malignant diseases of the female reproductive system remain one of the leading causes of death among women due to late diagnosis and limited effectiveness of standard treatment methods. Current studies focus on the molecular mechanisms of disease progression, including angiogenesis.

*The aim of this study was to investigate the expression of angiogenesis, hypoxia, and matrix metalloproteinase factors in locally advanced resistant ovarian cancer and breast cancer.*

*Material and methods.* The study was conducted on tissue samples from patients with serous ovarian adenocarcinoma (stages II–III) or ductal breast carcinoma. Immunohistochemistry was used to assess the expression of VEGF, ANG2, HIF-1a, and MMP12. Data were analyzed using the Mann-Whitney U test and Pearson correlation analysis.

*Results.* We have noted a significant increase in the expression of VEGF, ANG2 and HIF-1a in tumor and surrounding tissues, as well as a decrease in the expression of MMP12 in the vascular endothelium. This indicates a significant role of angiogenesis in the progression of the disease and the possibility of its use as a therapeutic target.

*Key words:* ovarian cancer, breast cancer, resistance, microenvironment, angiogenesis.

Злокачественные опухоли молочной железы и органов женской репродуктивной системы остаются одной из ведущих причин смертности среди женщин, что связано с усилением эффекта факторов, способствующих развитию (накопление популяционной мутационной нагрузки; биологических, физических и химических онкогенов во внешней среде), биологией репродукции человека (прерывание беременности, малое количество детей, отказ от грудного вскармливания), а также с поздней диагностикой и ограниченной эффективностью стандартных методов лечения. Рак молочной железы и яичника чрезвычайно распространены среди женской популяции в России. В большинстве

случаев заболевание выявляется на поздних стадиях, что значительно осложняет терапию и ухудшает прогноз для пациенток [1]. Несмотря на относительную эффективность химиотерапии, у 70% пациенток развиваются рецидивы [2].

Одним из ключевых факторов прогрессирования опухоли и её метастазирования является ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов, обеспечивающих опухоль необходимыми питательными веществами и кислородом [3]. В нормальных условиях ангиогенез играет важную роль в физиологических процессах, таких как заживление ран и эмбриональное развитие. Однако при злокачественных новообразова-

ниях он способствует росту опухоли и её распространению по организму. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является одним из основных регуляторов ангиогенеза и играет важную роль в развитии рака яичников. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) связывается со специфическими рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) на эндотелиальных клетках, инициируя каскад реакций, способствующих пролиферации, миграции и выживанию клеток сосудистого русла [4]. Помимо VEGF, важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса и ангиогенезе играют металлопротеиназы (MMPs), которые способствуют деградации базальной мембраны и миграции эндотелиальных клеток, тем самым усиливая формирование новых сосудов [5].

В связи с этим изучение особенностей ангиогенеза рака яичника для выявления новых точек приложения ингибиторов ангиогенеза является актуальным направлением. Однако существующие проблемы, такие как устойчивость к терапии и развитие альтернативных путей ангиогенеза, свидетельствуют о недостаточной изученности данного метода и представляют значительные сложности в клинической практике [6]. Полученные нами данные могут не только расширить понимание механизмов прогрессирования опухоли, но и способствовать разработке нового подхода к персонализированной терапии пациенток с раком яичников.

Цель исследования – изучить экспрессию факторов ангиогенеза, гипоксии и матриксных металлопротеиназ при местнораспространенном резистентном раке яичников и раке молочной железы.

#### **Материал и методы**

Исследование проведено на выборке пациенток ГБУЗ «КРОКД им. В.М. Ефетова» (г. Симферополь). Критериями включения служили гистологически подтвержденный рак яичника (серозные аденокарциномы II-III стадий) или протоковая карцинома молочной железы, возраст от 27 до 66 лет.

Контрольную группу для каждой нозологии составили 10 женщин, прооперированных по поводу неопухолевой патологии.

Были отобраны парафиновые блоки, содержащие не менее 50% опухолевой и не менее 30% прилежащей здоровой ткани. Из отобранных блоков изготавливали серийные срезы толщиной 4 мкм, помещали их на высокоадгезивные стекла и окрашивали методом иммуногистохимии. Окрашивание производили в автоматическом иммуногисто-

стейнере Bond-MAX (Leica Microsystems GmbH, Германия) с системой детекции Bond Polymer Refine Detection System. Использовали концентрированные первичные антитела к эндотелиальному сосудистому фактору роста (VEGF, клон RB-9031-P1, Thermo Scientific, США, разведение 1:100), ангиопоэтин 2 (ANGP2, клон 8452, Abcam, США, разведение 1:100), к фактору гипоксии (HIF1a, клон EP118, Epitomics, США, разведение 1:100), металлопротеиназе 12 (MMP12, клон 137443, Abcam, США, разведение 1:500). Окрашивание производили по протоколу, рекомендованному производителем антител.

Полученные гистопрепараты сканировали на сканере Aperio CS2 (Leica Biosystems GmbH, Германия) с увеличением в 20x. Изображения оценивали с помощью ПО Aperio Image Scope. В ткани опухоли (отдельно в эпителиоцитах и клетках стромы, эндотелии сосудов) и прилежащей здоровой ткани подсчитывали численность клеток в поле зрения, имеющих позитивное окрашивание. Оценивали не менее 5 полей зрения в каждом препарате. Полученные числовые данные обрабатывали статистически в программе Statistica 10.0. Методами описательной статистики определяли нормальность распределения, вычисляли медиану. Разброс данных оценивали квартилями с 1 по 3. Для выявления различий между группами пользовались U-критерием Манна-Уитни при вероятности ошибки не более 0,05. Также использовали корреляционный анализ Пирсона для выявления связей (их силы и направленности) между степенью экспрессии различных маркеров.

Исследование проведено на базе центра коллективного пользования оборудованием «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», получено разрешение локальной этической комиссии (протокол № 7 от 23 июня 2023 года).

Исследование проведено в рамках Государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии».

#### **Результаты и обсуждение**

Интенсивность экспрессии эпителиального сосудистого фактора роста у пациенток с раком яичника практически не отличается между группами и компартментами опухоли, однако существенно различалась по числу экспрессирующих клеток (таблица). В строме, окружающей опухоль ткани, число положительных на VEGF клеток было почти

в два раза выше контроля, но не имело статистической достоверности. В ткани собственно опухоли их число было еще немного выше. При этом эндотелиоциты сосудов у пациентов с раком яичников демонстрировали снижение экспрессии VEGF (рис. 1). В тканях молочной железы наблюдалась обратная тенденция со снижением числа окрашенных VEGF клеток не только в эндотелии сосудов, но и в клетках стромы, и в опухолевых клетках. Наблюдалось также снижение интенсивности окрашивания (таблица, рис. 2).

Экспрессия ангиопоэтина-2 в эпителии опухоли и окружающих ее тканей при раке яичников (РЯ) оказалась в два раза выше по

численности клеток, чем в группе контроля, что, однако, также не имело статистической достоверности. В строме же наблюдается увеличение числа экспрессирующих ANGP2-клеток как в самой опухоли, так и в прилежащих тканях. В строме опухоли экспрессия выражена сильнее. Характерно также снижение экспрессии в эндотелиоцитах сосудов окружающей опухоль ткани. При раке молочной железы наблюдается аналогичная картина по достоверному увеличению числа позитивных клеток как в строме опухоли, так и в прилежащей сохранной ткани, однако в отличие от рака яичника эндотелий сосудов остается ANGP2 позитивным.

Таблица  
Экспрессия маркеров ангиогенеза, гипоксии и матриксной металлопротеиназы 12 в опухоли и окружающих тканях (Me[Q1;Q3])

Исследуемый маркер и способ его оценки	Группа контроля	Группа с РЯ	p-value	Группа контроля	Группа с РМЖ	p-value
VEGF количество клеток в строме опухоли, в поле зрения	0,0	7,0 [3,0;11,0]	0,001	0,0	15,0 [2,0;79,0]	0,001
VEGF количество эндотелиоцитов в сосудах опухоли, в поле зрения	0,0	3,5 [1,0;6,0]	0,001	0,0	2,0 [0,0;4,0]	0,001
VEGF количество клеток в строме здоровой ткани, в поле зрения	3,5 [3,0;5,0]	6,0 [4,0;8,0]	-	17,5 [12;19]	12,0 [5,0;19,0]	0,044
VEGF количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, в поле зрения	4,5 [4,0;10,0]	3,0 [2,0;5,0]	0,034	5,0 [1,0;9,0]	1,0 [0,0;7,0]	0,001
ANGP2 количество клеток в строме опухоли, в поле зрения	0,0	6,0 [2,0;12,0]	0,001	0,0	31,0 [9,0;45,0]	0,001
ANGP2 количество эндотелиоцитов в сосудах опухоли, в поле зрения	0,0	7,5 [0,0;11,0]	0,001	0,0	13 [2,0;30,0]	0,001
ANGP2 количество клеток в строме здоровой ткани, в поле зрения	2,5 [2,0;7,0]	3,0 [1,0;5,0]	-	34,0 [26,0;40,0]	38,0 [22,0;49,0]	-
ANGP2 количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, в поле зрения	8,5 [3,0;13,0]	2,5 [0,0;6,0]	0,025	3,0 [2,0;4,0]	20,5 [11,0;35,0]	0,001
HIF-1 количество эпителиоцитов в опухоли	0,0	1,0 [0,0;3,0]	0,003	0,0	1,12 [0,00;3,75]	0,033
HIF-1 количество в строме опухоли	0,0	3,0 [2,0;4,0]	0,001	0,0	2,00 [1,00; 4,00]	0,048
HIF-1 количество эпителиоцитов в здоровой ткани	0,0	0,0 [0,0;1,0]	0,048	0,00 [0,00;1,75]	0,00	-
HIF-1 количество в строме здоровой ткани	1,0 [0,0;2,0]	2,0 [1,0;4,0]	-	7,50 [3,25;15,25]	2,00 [0,00; 3,00]	0,009
MMP12 количество клеток в строме опухоли, в поле зрения	0,0	6,5 [2,0;14,0]	0,001	0,0	17,5 [6,0;69,0]	0,001
MMP12 количество эндотелиоцитов в сосудах опухоли, в поле зрения	0,0	3,0 [0,0;10,0]	0,003	0,0	5,5 [1,0;18,0]	0,001
MMP12 количество клеток в строме здоровой ткани, в поле зрения	3,0 [2,0;7,0]	3,0 [1,0;5,0]	-	12,5 [10,0;8,0]	32,0 [1,0;48,0]	0,001
MMP12 количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, в поле зрения	19,5 [16,0;29,0]	5,0 [0,0;15,0]	0,001	26,5 [22,0;30,0]	25,5 [0,0;29,0]	-

Повышение экспрессии факторов ангиогенеза коррелирует с ростом экспрессии фактора гипоксии ( $r=0,46$  в строме опухоли при раке яичника и  $r=0,34$  при раке молочной железы). При раке яичника достоверно повышается в эпителии и строме ткани, окружаю-

щей опухоль. Собственно ткань опухоли также экспрессирует данный маркер, данный показатель выше в строме, чем в эпителии. При раке молочной железы число позитивных на HIF-1a клеток в строме больше, чем в эпителии опухоли, однако данный показатель не-

сколько ниже, чем у пациенток контрольной группы.

Имеются отличия в экспрессии маркеров перестройки внеклеточного матрикса между группами контроля и резистентного рака яичников. По количеству экспрессирующих MMP12 эндотелиоцитов окружающей

опухоль ткани число клеток в группе с раком в 4 раза меньше. При раке молочной железы наблюдается обратная картина, при которой почти в три раза увеличивается число экспрессирующих MMP12 клеток стромы, окружающей опухоль ткани. В самой опухоли их число также увеличивается, но менее значимо.

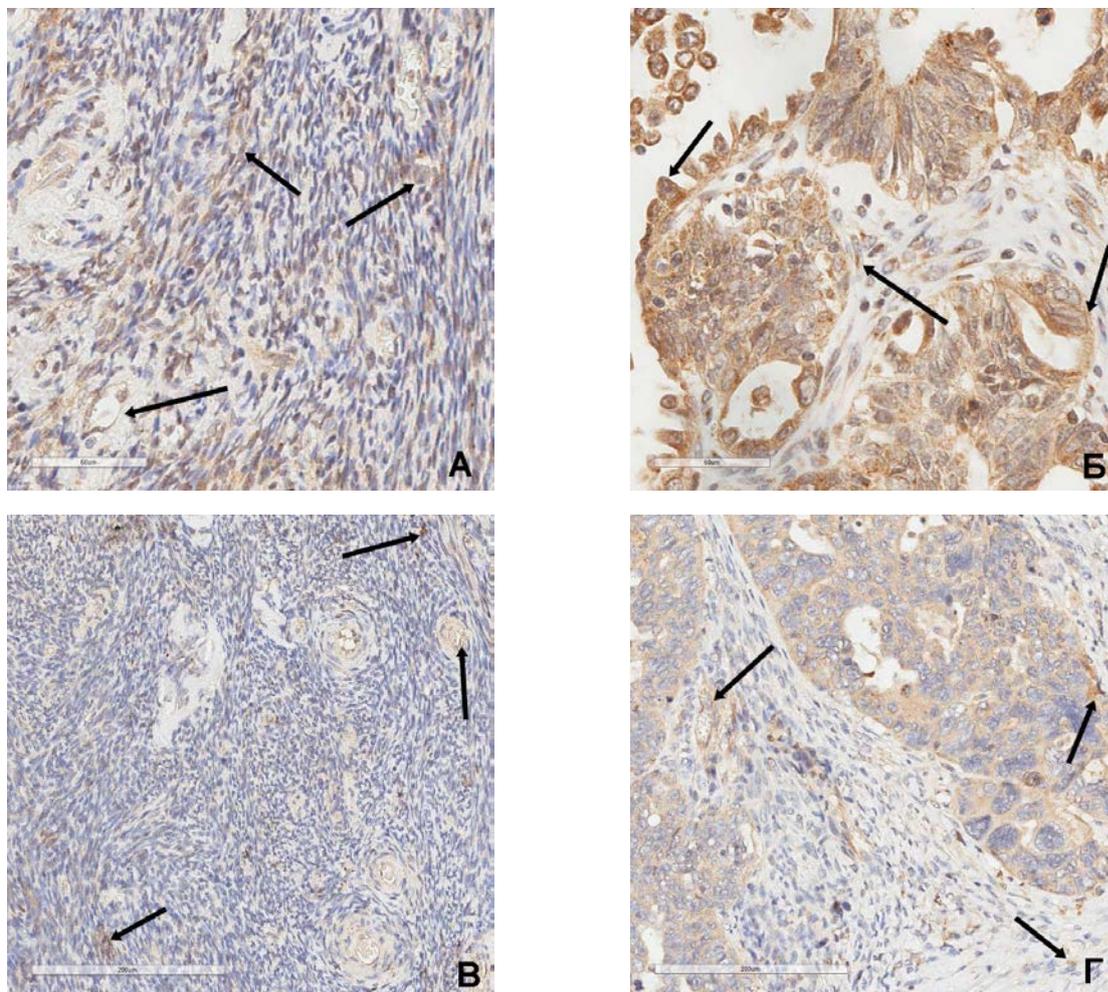


Рис. 1. Экспрессия маркеров ангиогенеза в ткани яичника. Иммуногистохимическая реакция с антителами к VEGF (А, Б), об. 40х и ANGP2 (В, Г), об. 20х. Система детекции Bond Polymer Refine Detection System. Слева – группа контроля, справа – группа с раком яичника (ткань опухоли). Стрелками указаны позитивно окрашенные клетки

Неоваскуляризация считается важным механизмом роста и прогрессирования опухоли [7]. При активном росте опухолевой ткани расстояние между имеющимися сосудами и новыми клетками быстро увеличивается, препятствуя адекватному обмену веществ. Для раковых клеток характерен их переход к анаэробному гликолизу [8]. В результате клетки опухоли начинают экспрессировать фактор гипоксии, что было продемонстрировано в нашем исследовании. Этот фактор является мощным стимулом для неоангиогенеза. В результате увеличения экспрессии сосудистого фактора роста, а также ангиопоэтина 1 у сосудов ткани нарушается стабильность стенок, теряется связь перicyтов с сосудом, в результате этого активируется разрастание сосуда в

ткани опухоли. При этом строение сосудистых стенок часто является неполноценным, сосуды остаются фенестрированными, что способствует, с одной стороны, проникновению в ткань опухоли иммунокомпетентных клеток, а с другой – вазогенному метастазированию опухоли.

Ангиогенез регулируется различными проангиогенными и антиангиогенными факторами [3]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной драйвер ангиогенеза во многих солидных опухолях, связывается с рецепторами VEGF (VEGFR, включая VEGFR-1/2/3) на целевых клетках и запускает сигнальный путь с использованием внутриклеточных тирозинкиназ [4]. Многие исследования показали, что при раке яичников

сигнализация VEGF сильно активирована и тесно связана со степенью злокачественности опухоли и плохим прогнозом [9,10]. Мы также наблюдали рост фактора гипоксии и ангиогенеза в ткани опухоли. При этом следует отметить аналогичные, но часто менее выраженные изменения в ткани, прилежащей к опухолевой. Таким образом формируется благоприятная ниша, подготавливается поле

для прогрессии опухоли. Кроме того, определение уровня экспрессии факторов сосудистого роста также может служить предиктором плохого прогноза и риска метастазирования. Применение терапии, блокирующей неоангиогенез, позволит не только ухудшить трофику опухоли, но и существенно затормозить ее местное распространение и метастазирование.

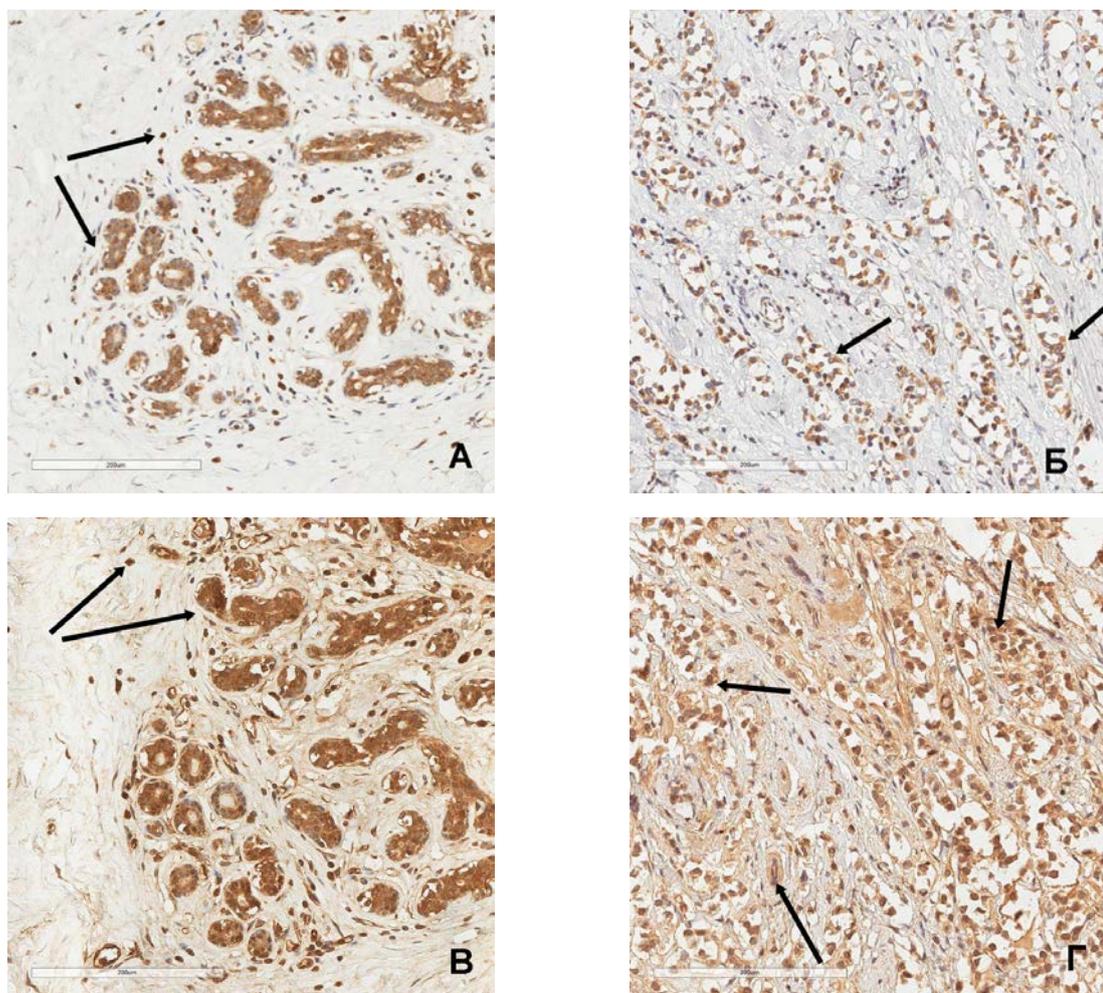


Рис. 2. Экспрессия маркеров ангиогенеза в ткани молочной железы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к VEGF (А, Б) и ANG2 (В, Г), об. 20х. Система детекции Bond Polymer Refine Detection System. Слева – группа контроля, справа – группа с раком молочной железы (ткань опухоли). Стрелками указаны позитивно окрашенные клетки

В настоящее время уже существуют антиангиогенные препараты, применяемые у пациенток с рефрактерным и платинорезистентным раком яичников, например бевацизумаб, блокирующий действие VEGF-A на эндотелиальные клетки [1,6]. Однако было доказано, что этот препарат улучшает медианную выживаемость без прогрессии на 2-4 месяца [11]. Таким образом, необходимо определить прогностические биомаркеры для достижения более высоких терапевтических ответов на бевацизумаб отдельно или в сочетании с другими препаратами для улучшения клинических результатов антиангиогенной

терапии у пациентов с раком яичников. Существует ряд других препаратов, направленных на блокирование действия ангиогенеза опухоли. Требананиб – ингибитор ангиогенеза, не связанный с VEGF-сигналингом. Он блокирует Ang1/2, предотвращая их взаимодействие с рецептором Tie-2, что приводит к подавлению ангиогенеза. В сочетании с паклитакселом он улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания пациентов с рецидивирующим раком яичников [12]. Цедираниб, – ингибитор тирозинкиназы VEGFR (VEGFR1-3), не эффективен при многих видах рака и имеет повышенную токсичность

(диарея, нейтропения, гипертония и изменения голоса) [13]. В связи с этим, несмотря на доказанную роль ангиогенеза в прогрессировании рака яичников, но не утешающие результаты применения ингибиторов ангиогенеза, стоит предположить, что возможным механизмом, лежащим в основе резистентности к антиангиогенным препаратам, может быть активация альтернативных путей неоваскуляризации опухоли [14].

Maniotis A. J. и соавт. впервые описали васкулогенную мимикрию (ВМ) – образование сосудистоподобных каналов опухолевыми клетками, не зависящее от ангиогенеза, находящуюся в высокоагрессивных увеальных меланомах [15]. С тех пор ВМ была обнаружена во многих агрессивных типах опухолей, таких как рак яичников, рак молочной железы и глиома [14]. Мимикрия представляет собой формирование сети, снабжающей опухолевые клетки питательными веществами и кислородом, причем сосуды при ВМ выстланы не эндотелиальными клетками, а самими опухолевыми клетками, что подтверждает существование альтернативных путей васкуляризации опухоли [14]. Опухолевые клетки, участвующие в ВМ, экспрессируют маркеры, ассоциированные с эндотелиальными клетками, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) и раковыми стволовыми клетками (РСК), что способствует формированию сосудистой сети опухоли [14].

Помимо роста фактора эндотелия сосудов, нами также было выявлено достоверное увеличение числа клеток, экспрессирующих MMP12, в строме опухоли по сравнению с контрольной группой. Этот результат согласуется с литературными данными, согласно которым металлопротеиназы играют ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, способствуя прогрессированию и метастазированию рака яичников [5]. Было показано, что протеолитические механизмы повышают способность клеток рака яичников мигрировать и прикрепляться к вторичным участкам, что обеспечивает эффективное метастазирование. Так, MMP-2 и MMP-9 обнаруживаются в асцитной жидкости у пациенток с раком яичников и способствуют инвазии раковых клеток посредством деградации коллагена типа IV [16]. Исследования также подтверждают, что металлопротеиназы могут способствовать ангиогенезу за счет активации VEGF-зависимых сигнальных путей [5]. В частности, сверхэкспрессия MT1-MMP может стимулировать увеличение продукции VEGF и

ангиогенеза в моделях глиобластомы и карциномы молочной железы [17]. Также MMP-2 и MMP-9 способствуют образованию капиллярных структур, что делает их потенциальными мишенями для терапии [18]. Однако роль всех металлопротеиназ, а также их взаимосвязь с развитием рака яичников до сих пор остаются не до конца изученными. В связи с этим, наряду с ингибиторами ангиогенеза, перспективным направлением является применение препаратов, ингибирующих действие металлопротеиназ. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения ингибиторов MMP как перспективного терапевтического направления.

Сравнивая результаты исследования с данными полученными нами ранее при изучении рака молочной железы [19], можно отметить ряд закономерностей в механизмах опухолевой васкуляризации и гипоксического ответа. Оба исследования подтверждают ведущую роль ангиогенеза в прогрессировании злокачественных опухолей, а также значимость микроокружения опухоли в формировании резистентности к терапии. Выявленные различия в экспрессии ключевых факторов ангиогенеза и гипоксии указывают на особенности адаптации опухолевых клеток к гипоксическим условиям и на возможные различия в ответе на терапию. Проведенное сравнение позволяет глубже понять универсальные и специфические механизмы ангиогенеза в опухолях разного гистогенеза, что открывает перспективы для разработки более эффективных стратегий лечения. В обоих случаях выявлено повышение экспрессии VEGF, что коррелирует с увеличением факторов гипоксии (HIF-1 $\alpha$ ) в опухолевой ткани. Это подтверждает универсальный механизм активации ангиогенеза в ответ на гипоксическое состояние, возникающее в злокачественных новообразованиях. Оба исследования подтверждают, что микроокружение опухоли играет ключевую роль в формировании устойчивости к терапии. В частности, в исследовании рака яичников показано, что высокая экспрессия ангиогенных факторов в опухолевой строме способствует развитию резистентности к химиотерапии. Аналогичные данные получены в исследовании протоковой карциномы молочной железы у группы пациенток, прошедших курсы химиотерапии. Отмечено значительное повышение уровня факторов гипоксии и ангиогенеза, свидетельствующее о формировании устойчивых к лечению опухолевых клеток. Несмотря на схожие механизмы ангиогенеза, в обоих иссле-

дованиях наблюдаются определенные различия. В исследовании рака яичников отмечено снижение экспрессии VEGF в эндотелиальных клетках сосудов опухоли, что может указывать на истощение сосудистого русла вследствие длительной гипоксии. В то же время в исследовании рака молочной железы экспрессия VEGF в эндотелии сохранялась на высоком уровне, особенно в опухолевой строме после проведенной химиотерапии. Это может свидетельствовать о различиях в васкуляризации опухолей разного гистогенеза и их ответе на терапию. Другим важным различием является локализация факторов гипоксии. В исследовании рака яичников наблюдается повышенная экспрессия HIF-1 $\alpha$  как в эпителиальных клетках опухоли, так и в окружающей строме. В исследовании рака молочной железы выявлено перераспределение HIF-1 $\alpha$  в ядерные структуры клеток микроокружения, особенно после химиотерапии. Это может указывать на разные механизмы адаптации опухолей к гипоксическому стрессу и дальнейшее развитие резистентных к лечению клонов.

Оба исследования подтверждают ключевую роль ангиогенеза и гипоксии в прогрессировании злокачественных опухолей, а также в формировании устойчивости к терапии. Несмотря на различия в деталях механизмов васкуляризации и локализации факторов гипоксии, общие закономерности указывают на необходимость комплексного подхода к лечению с учетом микроокружения опухоли. Применение ингибиторов ангиогенеза

неза может быть перспективным направлением в терапии обеих опухолевых локализаций, однако дальнейшие исследования необходимы для выявления дополнительных мишеней, способных повысить эффективность лечения и преодолеть резистентность к терапии.

### Выводы

Таким образом, ангиогенез играет ключевую роль в прогрессии резистентного рака яичников и молочной железы, создавая условия для роста опухоли и её распространения. Полученные данные демонстрируют, что экспрессия факторов ангиогенеза и гипоксии значимо повышена не только в опухолевой ткани, но и в окружающем микроокружении, формируя благоприятную нишу для дальнейшего прогрессирования заболевания. Это подтверждает, что опухоль активно модифицирует свою среду, создавая условия для неоваскуляризации и потенциального метастазирования.

Актуальность антиангиогенной терапии при раке яичников и молочной железы очевидна, однако остаются нерешёнными вопросы об устойчивости к существующим препаратам и развитии альтернативных механизмов васкуляризации. В этом контексте дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск новых терапевтических мишеней и стратегий комбинированного воздействия препаратов, оказывающих влияние как на ангиогенез, так и на активность металлопротеиназ, что может способствовать более эффективной терапии злокачественных новообразований.

### Сведения об авторах статьи:

**Головкин Илья Олегович** – м.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com.

**Алиев Казим Алиевич** – к.м.н., доцент кафедры онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: k8929199@gmail.com.

**Макашиш Татьяна Павловна** – к.б.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: gemini\_m@list.ru.

**Асанова Эльвина Рефатовна** – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: elyabiolog@yandex.ru.

**Максимова Полина Евгеньевна** – м.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, врач-ординатор второго года обучения по специальности «Гематология» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: pmaksq@mail.ru.

**Зяблицкая Евгения Юрьевна** – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: evgu79@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ovarian Cancer: Biomarkers and Targeted Therapy / M. R. Radu [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 693. – doi: 10.3390/biomedicines9060693.
2. Тюляндина, А. С. Настоящее и будущее таргетной терапии в первой линии лечения рака яичников / А. С. Тюляндина // Фарма-тека. – 2013. – № 8. – С. 39-42.
3. Angiogenesis in cancer / Nishida N. [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2006. – Vol. 2. – P. 213-219. – doi: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213.

4. Rationale for Antiangiogenic Cancer Therapy with Vaccination Using Epitope Peptides Derived from Human Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 / S. Wada [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 4939-4946. — doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3759.
5. Metalloproteinases in Ovarian Cancer / P. Carey [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 3403. – doi: 10.3390/ijms22073403.
6. Phase II Study of Bevacizumab in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer / S. A. Cannistra [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 5180-5186. – doi: 10.1200/JCO.2007.12.0782.
7. Targeted therapies in gynecological cancers: A comprehensive review of clinical evidence / Q. Wang [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 5. – P. 1-34. – doi: 10.1038/s41392-020-0199-6.
8. Куликов, В.А., Метаболическое перепрограммирование раковых клеток / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // *Вестник ВГМУ.* – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 6-18.
9. Functional significance of VEGF-a in human ovarian carcinoma: role in vasculogenic mimicry / J. Y. Wang [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2008. – Vol. 7. – P. 758-766. – doi: 10.4161/cbt.7.5.5765.
10. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer / H. Sallinen [et al.] // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 696. – doi: 10.1186/1471-2407-14-696.
11. Advances in ovarian cancer therapy / A. J. Cortez [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81. – P. 17-38. – doi: 10.1007/s00280-017-3501-8.
12. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / B. J. Monk [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 799-808. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70244-X.
13. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer / S. R. Wedge [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 4389-4400. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4409.
14. Angiogenesis and vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer / D. Lim [et al.] // *BMB Rep.* – 2020. – Vol. 53, № 6. – P. 291-298. – doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.6.060.
15. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry / A. J. Maniotis [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 739-752. – doi: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5.
16. Characterization of Gelatinases Linked to Extracellular Matrix Invasion in Ovarian Adenocarcinoma: Purification of Matrix Metalloproteinase 2 / T. N. Young [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62. – P. 89-99. – doi: 10.1006/gyno.1996.0195.
17. Deryugina, E. I. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis / E. I. Deryugina, L. Soroceanu, A. Y. Strongin // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 580-588.
18. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model / J. Fang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 3884-3889. – doi: 10.1073/pnas.97.8.3884.
19. Морфологическая оценка экспрессии факторов ангиогенеза в опухоли и микроокружении при фиброаденоме и протоковой карциноме молочной железы: наблюдательное исследование / К.А. Алиев [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2024. – Т. 31, № 5. – С. 26-40. – doi: 10.25207/1608-6228-2024-31-5-26-40.

## REFERENCES

1. Radu M.R. [et al.]. Ovarian Cancer: Biomarkers and Targeted Therapy. *Biomedicines*. 2021;9(6):693. (In Engl). DOI: 10.3390/biomedicines9060693.
2. Tyulyandina A.S. Nastoyashchee i budushchee targetnoi terapii v pervoi linii lecheniya raka yaichnikov. *Farmateka*. 2013; 8:39-42. (In Russ).
3. Nishida N. [et al.]. Angiogenesis in cancer. *Vasc. Health Risk Manag.* 2006;2:213-219. (In Engl). DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213.
4. Wada S. [et al.]. Rationale for Antiangiogenic Cancer Therapy with Vaccination Using Epitope Peptides Derived from Human Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2. *Cancer Res.* 2005;65:4939-4946. (In Engl). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3759.
5. Carey P. [et al.]. Metalloproteinases in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(7):3403. (In Engl). DOI: 10.3390/ijms22073403.
6. Cannistra S.A. [et al.]. Phase II Study of Bevacizumab in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer or Peritoneal Serous Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:5180-5186. (In Engl). DOI: 10.1200/JCO.2007.12.0782.
7. Wang Q. [et al.]. Targeted therapies in gynecological cancers: A comprehensive review of clinical evidence. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;5:1-34. (In Engl). DOI: 10.1038/s41392-020-0199-6.
8. Kulikov V.A., Belyaeva L.E. Metabolicheskoe pereprogramirovanie rakovykh kletok. *Vestn. VGMU.* 2013;12 (2):6-18. (in Russ.).
9. Wang J. Y. [et al.]. Functional significance of VEGF-a in human ovarian carcinoma: role in vasculogenic mimicry. *Cancer Biol. Ther.* 2008;7:758-766. (In Engl). DOI: 10.4161/cbt.7.5.5765.
10. Sallinen H. [et al.]. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:696. (In Engl). DOI: 10.1186/1471-2407-14-696.
11. Cortez A.J. [et al.]. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2018;81:17-38. (In Engl). DOI: 10.1007/s00280-017-3501-8.
12. Monk B.J. [et al.]. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:799-808. (In Engl). DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70244-X.
13. Wedge S.R. [et al.]. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer. *Cancer Res.* 2005;65:4389-4400. (In Engl). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4409.
14. Lim D. [et al.]. Angiogenesis and vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer. *BMB Rep.* 2020;53(6):291-298. (In Engl). DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.6.060.
15. Maniotis A. J. [et al.]. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am. J. Pathol.* 1999;155:739-752. (In Engl). DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5.
16. Young T. N. [et al.]. Characterization of Gelatinases Linked to Extracellular Matrix Invasion in Ovarian Adenocarcinoma: Purification of Matrix Metalloproteinase 2. *Gynecol. Oncol.* 1996;62:89-99. (In Engl). DOI: 10.1006/gyno.1996.0195.
17. Deryugina E. I. [et al.]. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2002;62:580-588. (In Engl).
18. Fang J. [et al.]. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97:3884-3889. (In Engl). DOI: 10.1073/pnas.97.8.3884.
19. Aliyev K.A., Asanova E.R., Makalish T.P., Zyablitskaya E.Yu. Morphological assessment of angiogenesis factor expression in tumor and microenvironment of breast fibroadenoma and ductal carcinoma: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical. Bulletin.* 2024;31(5):26-40. (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-5-26-40