

# Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е.М. Франциянц, Э.Е. Росторгуев, Е.А. Шейко

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

*Нейроэпителиальные опухоли головного мозга являются одной из распространённых патологий с высоким уровнем смертности. Несмотря на рост знаний об основополагающей биологии этих опухолей, их лечение за последнее десятилетие существенно не изменилось.*

*Одним из ключевых компонентов опухолевого процесса является ангиогенез. Активность неоангиогенеза оказывает существенное влияние на прогрессию опухоли и её метастатический потенциал. Изучение зависимости роста и прогрессии глиом от степени васкуляризации позволило разработать новый подход для борьбы с опухолями — противоангиогенную терапию. К сожалению, на современном этапе противоангиогенная терапия не приводит к излечению больных с глиомами. Использование антиангиогенных препаратов с целью подавления опухолевого роста путём ингибирования ангиогенеза у глиом, несмотря на свою перспективность, до сих пор ограничено. Информация о молекулярно-генетических особенностях глиальных опухолей головного мозга, проангиогенных сигнальных путей, механизмов ангиогенеза, прогностических факторов и др. в них чрезвычайно важна для разработки новой эффективной терапии.*

*Анализ современной литературы выявил существование достаточно противоречивых данных. С одной стороны, неоангиогенез злокачественных опухолей мозга оценивается как независимый прогностический фактор прогрессии глиомы. Однако существуют публикации, отрицающие роль ангиогенеза в глиоме как предиктора развития опухоли. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости продолжения изучения путей взаимосвязи ангиогенеза и опухолевого роста.*

**Ключевые слова:** глиомы головного мозга; ангиогенез; фактор роста эндотелия сосудов; антиангиогенная терапия

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 344037, Ростов-на-Дону, 14 линия, д. 63, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.  
E-mail: esheiko@inbox.ru. Шейко Е.А.

**Для цитирования:** Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Шейко Е.А. Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(2): 50–58.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.7

Поступила 25.02.2020 / Принята в печать 19.02.2021

## Certain aspects of brain tumor angiogenesis

Elena M. Frantsiyants, Eduard E. Rostorguev, Elena A. Sheiko

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

*Neuroepithelial tumors are one of the most common conditions with a high mortality rate. Despite the growing body of knowledge about the underlying biology of these tumors, their treatment has not changed significantly over the past decade.*

*Angiogenesis is a key component of the neoplastic process. Neoangiogenesis activity has a significant effect on tumor development and its metastatic potential. Studying how the growth and progression of gliomas are dependent on the degree of vascularisation has allowed the development of a new way of fighting tumors with antiangiogenesis therapy. Unfortunately, currently, antiangiogenesis therapy cannot cure a patient with glioma. The use of antiangiogenesis drugs to suppress tumor growth by inhibiting angiogenesis in gliomas is still limited despite being a promising direction. Information about molecular and genetic features of glial brain tumors, proangiogenic signalling pathways, mechanisms of angiogenesis, prognostic factors, etc., is essential to develop a new and effective therapy.*

*A recent literature review revealed quite contradictory data. On the one hand, neoangiogenesis of malignant brain tumors is considered to be an independent prognostic factor for glioma progression. However, some publications deny that angiogenesis in gliomas is a predictor of tumor development. All of the above underline the need for continued study into the relationship between angiogenesis and tumor growth.*

**Keywords:** brain gliomas; angiogenesis; vascular endothelial growth factor; antiangiogenesis therapy

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 344037, Rostov-on-Don, 14 liniya, 63, Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: esheiko@inbox.ru. Sheiko E.A.

**For citation:** Frantsiyants E.M., Rostorguev E.E., Sheiko E.A. [Certain aspects of brain tumor angiogenesis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 50–58. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.7

Received 25.02.2020 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Глиомы человека — нейроэпителиальные опухоли головного мозга — представляют собой гетерогенный кластер подтипов. Число таких церебральных новообразований в мире колеблется от 4,6 до 14 случаев на 100 тыс. населения в год [1] и составляет около 50–60% опухолей первичной центральной нервной системы (ЦНС). В России доля церебральных нейроэпителиальных опухолей головного мозга составляет 1,5% всех новообразований человека [2].

Статистика выживаемости в течение 5 лет варьирует от 5% до 66%. Самый неблагоприятный прогноз выживаемости фиксируется при мультиформной глиобластоме, где было отмечено снижение 2-летней выживаемости до 26% [3]. Несмотря на некоторые успехи в терапии, к примеру эффективное использование циторедуктивной хирургии в сочетании с интенсивной химиолучевой терапией, глиомы все ещё имеют нежелательный прогноз [4] и плохую выживаемость — 14,6 мес [5]. Туморогенез и ангиогенез являются двумя основными аспектами в изучении развития глиомы. Ангиогенез имеет решающее значение для роста, миграции и инвазии глиомы. При онкогенезе глиомы отмечено значительное повышение плотности микрососудов внутри самой опухоли [6].

Известны различные генетические и эпигенетические механизмы, синергически способствующие онкогенезу и ангиогенезу глиомы, однако ключевой элемент, запускающий или ингибирующий эти процессы, все ещё неизвестен [7]. Сообщалось, что микроРНК (miR) влияют на многие биологические процессы, включая онкогенез, тогда как точное влияние miRs на глиому человека и причины их дисрегуляции остаются в основном неясными [8]. Недавно несколько miRs были идентифицированы как онко-miRs или опухолевые супрессоры при глиоме [9–12]. Эти miRs, сопровождаемые их генами-мишенями, составляют сложную сеть, которая модулирует патологию и физиологию глиомы [13–16]. Между тем известно, что miR-9 в опухолях может сочетать нейрогенез с ангиогенезом [10, 17, 18] и оказывать двойной эффект на регуляцию лимфатических воспалительных и лимфангиогенных путей в глиоме [19, 20].

Таким образом, miR-9 потенциально связана с генерацией новой сосудистой системы, часто активируется у пациентов с глиомой и значительно усиливает пролиферацию, миграцию, инвазию и образование новых сосудов глиомы. Кроме того, miR-9 способна ингибировать экспрессию COL18A1, THBS2, PTCH1 и PND3 и оказывать влияние на трансдукции сигнального пути HIF-1 $\alpha$ -VEGF. Путь MYC-OST4 имеет прямые связи с областью промотора miR-9-2 и запускает его транскрипцию [10, 15, 19]. Однако функции miR-9 в ангиогенезе глиомы и молекулярные механизмы, посредством которых miR-9 влияет на злокачественные фенотипы клеток глиомы, до сих пор полностью не изучены. Для будущего развития эффективных методов лечения необходимо дальнейшее изучение механизмов патогенеза глиом, в том числе ангиогенеза как одного из ключевых моментов в развитии этих опухолей.

## Глиомы и другие первичные опухоли головного мозга у взрослых

Диффузные астроцитарные опухоли являются наиболее распространёнными злокачественными новообразованиями

ЦНС у взрослых. Как определено классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2007 г., эти опухоли подразделяются на три класса по их гистологическим признакам: диффузные астроцитомы (класс II степени), анапластические астроцитомы (класс III степени) и глиобластомы (класс IV степени ВОЗ). Каждый класс далее подразделяется на мутант изоцитратдегидрогеназы (IDH) и дикий тип IDH [21].

В 2016 г. был произведён пересмотр Классификации опухолей ЦНС ВОЗ [22, 23]. Это открыло новые возможности для выделения подтипов опухолей, основываясь на молекулярно-генетических данных. Эти изменения особенно повлияли на классификацию глиальных опухолей. Ожидается, что объективные молекулярно-генетические критерии обеспечат более чёткое указание на вероятное поведение опухоли, чем это было достигнуто с помощью предыдущих схем классификации, основанных только на морфологических признаках. В результате установлено, что профиль экспрессии генов глиом отражает активацию отдельных сигнальных путей и коррелирует с клиническими результатами и реакцией на терапию [24]. В классификации ВОЗ 2016 г. астроцитомы и олигодендроглиомы рассматриваются как единая категория — диффузная глиома. Астроцитарные опухоли, т.е. диффузная астроцитомы, анапластическая астроцитомы и глиобластома, подтипируются наличием или отсутствием мутаций генов IDH-1 и 2 (мутированных IDH или дикого типа). Опухоли могут быть отнесены к категории «Не указано иначе» (NOS), если молекулярно-генетическое тестирование недоступно или если данные неполные или неубедительные. Диагноз олигодендроглиомы полностью основан на демонстрации мутации IDH и делеции как короткого плеча хромосомы 1 (1p), так и длинного плеча хромосомы 19 (19q) [25, 26]. Тенденция к молекулярной классификации имеет значение не только для прогнозирования выживаемости, но также для адаптации послеоперационного ведения и отбора пациентов при оценке новых методов молекулярного нацеливания, поскольку они внедряются в клиническую практику [27].

Глиомы — наиболее распространённый и самый агрессивный вид рака, относятся к числу наиболее известных и наиболее изученных первичных опухолей мозга. Помимо эволюционного механизма, глиомы можно разделить на четыре молекулярные подгруппы с прогностическими последствиями [25, 28]. Несмотря на растущие знания об основополагающей биологии этих опухолей, их клиническое управление за последнее десятилетие существенно не изменилось [29]. Хотя небольшая доля опухолей головного мозга у взрослых обусловлена мутациями зародышевой линии и связана с рядом синдромов, большинство взрослых глиом развиваются спорадически. У взрослых наиболее распространёнными внутричерепными опухолями головного мозга являются глиобластомы, астроцитомы, олигодендроглиомы и эпендимомы, возникающие по всей нейраксии и проявляющие переменное биологическое поведение.

Открытие мутаций в определённых генах коренным образом изменило наше понимание патогенеза многих типов глиомы. Другим важным событием является признание клинически значимых молекулярно-определённых классов опухолей. Для некоторых нозологических объектов, например, IDH-мутантных астроцитом или эпендимом,

молекулярный профиль намного лучше отражает биологическое поведение, чем классификация на основе гистологии.

## Механизмы ангиогенеза

Процессы ангиогенеза играют важную роль в развитии и прогрессировании опухолей ЦНС [30]. Глиобластомы характеризуются высокой степенью активности процессов ангиогенеза с пролиферацией сосудов и эндотелиальной гиперплазией [31]. Данный тип опухолей характеризуется быстрым и агрессивным ростом [32]. Формирование опухолевой сосудистой сети и инвазия клеток глиомы вдоль путей белого вещества играют ключевую роль в развитии глиомы [33]. Ангиогенез представляет собой сложный процесс взаимодействия многих факторов, без которого невозможно развитие роста и прогрессии опухоли [33]. Считается, что ангиогенез усиливает рост опухоли, увеличивая доставку питательных веществ, кислорода и других факторов роста, необходимых для выживания опухоли [34]. Для запуска развития опухолевых сосудов необходимо наличие различных экзогенных стимулов, таких как гипоксия, увеличение скорости метаболизма и роста самой опухоли. Известно, что гипоксия опухолевых клеток способствует устойчивости к лечению рака, увеличивает агрессивность опухоли и является прогностическим фактором выживания, поэтому важно использовать маркёры, способные отследить это состояние. Получение изображений путём [<sup>18</sup>F]НХ4-РЕТ-СТ позволяет отслеживать изменения гипоксии во время проведения химиотерапевтической радиотерапии опухолей, тогда как биомаркёры крови такой возможности не представили и не смогли обнаружить связанное с лечением снижение гипоксии [34].

Сосудистая сеть опухоли представляет собой хаотическую смесь аномальных, иерархически дезорганизованных сосудов, которые отличаются от таковых в нормальных тканях по организации, структуре и функциям. Опухолевые сосуды многочисленны, аберрантны в организации, архитектуре и физиологии, имеют патологическую извитость, неполноценную эндотелиальную выстилку, места сужения просвета, чередуются с участками расширения [30, 31], что ограничивает доставку химиотерапевтических агентов и кислорода, необходимых для облучения и достижения противоопухолевых эффектов.

Морфологически сосудистое русло опухоли атипично, нет системы артериол, венул, капилляров. Опухолевые сосуды составляет значительную часть опухолевой стромы, в них отсутствует монослой эндотелиальных клеток, а сами сосуды являются рыхлыми и беспорядочно связанными друг с другом. Структура стенки сосуда аномальная и неоднородная даже внутри одной опухоли [35, 36]. Питающие сосуды опухоли могут иметь центральную и периферическую локализацию. В случае с периферическим типом сосудистой перфузии в центре опухоли будут наблюдаться участки некроза, а в опухолях с центральным типом сосудистого русла — наоборот. Однако эти фенотипы во многом перекрываются. Присутствие артериовенозных шунтов объясняет факт неэффективного поглощения питательных веществ опухолями, о чём свидетельствует более высокое, чем обычно, содержание кислорода в опухолях, дренирующих венозную кровь [36]. Высокая гликолитическая активность опухолевых клеток в сочетании с недостаточным клиренсом метаболитов, в том числе угле-

кислого газа, приводит к кислотному микроокружению опухоли (рН ~7,2 против рН ~7,4 в нормальных тканях) [37]. Такое сочетание приводит к образованию зон метаболической недостаточности и ишемии, иногда некроза. Как следствие ишемии, фактор транскрипции HIF-1 стабилизируется, что имеет важные последствия для образования новых кровеносных сосудов: оно ещё больше сдвигает баланс между анти- и проангиогенными факторами в направлении стимуляции опухолевого процесса [37].

Были выделены четыре основных микрососудистых паттерна: микрососудистое прорастание, сосудистый кластер, сосудистая гирлянда и гломерулоидная сосудистая пролиферация. Каждый паттерн имеет особые биологические характеристики [37]. Периваскулярная ниша служит важным звеном для межклеточной коммуникации между различными типами резидентных клеток при глиобластоме и играет жизненно важную роль в поддержании микроокружения глиомных стволовых клеток. Различные паттерны микрососудов связаны с патологическими структурами в периваскулярной нише. Однако патологическая структура периваскулярной ниши до сих пор не ясна [37, 38]. В целом опухолевые сосуды глиом характеризуются как морфофункционально неполноценные, с увеличенными диаметрами, утолщёнными базальными мембранами и уменьшенным количеством связанных периваскулярных клеток. Имеет место повышенная проницаемость сосудистой стенки [39]. Эти аномалии повышают интерстициальное давление и приводят к увеличению перитуморального отека. Они также уменьшают сосудистую перфузию, следствием чего является возникновение опухолевой гипоксии [40]. Нормализуя сосудистую систему, антиангиогенная терапия может улучшить перфузию, оксигенацию, доставку химиотерапевтических агентов и уменьшить перитуморальный отек [41]. Поскольку при опухолевом процессе также наблюдается постоянное увеличение клеточной массы, в опухоли постоянно идёт процесс неоваскуляризации для поддержания адекватной плотности сосудистой сети. В связи с этим большое значение придаётся поиску путей и средств, способных ингибировать рост новых сосудов в опухолевом узле. Этим качеством обладает антиангиогенная терапия новообразований [42].

Ангиогенез является патологическим признаком глиобластомы и обусловлен как гипоксически зависимыми, так и гипоксически независимыми механизмами. Глиобластомы, как и другие солидные опухоли, имеют обширные области гипоксии и некроза [43]. Индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1) является одним из основных регуляторов, которые управляют клеточными реакциями на гипоксию, стимулирует ангиогенез [44]. Функция HIF-1 также модулируется несколькими молекулярными механизмами, которые регулируют его синтез, деградацию и транскрипционную активность. После стабилизации или активации HIF-1 фактор транслируется в ядре и индуцирует транскрипцию его генов-мишеней. HIF-1 является мощным активатором ангиогенеза и инвазии через его активацию генов-мишеней, критических для этих функций. Активация пути HIF-1 является общей чертой глиом и может объяснить интенсивную гиперплазию сосудов, часто наблюдаемую при мультиформной глиобластоме. Активация HIF приводит к активации сосудистых эндотелиальных факторов роста, рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксных металлопротеиназ, ингибитора

активатора плазминогена, трансформирующих факторов роста- $\alpha$  и - $\beta$ , рецепторов ангиопоэтина, тирозинкиназного рецептора эндотелиальных клеток, эндотелина-1, индуцибельной NO-синтазы, аденомедулина и эритропоэтина, которые влияют на ангиогенез глиомы [43]. HIF-1, синтезируемый опухолевыми клетками в условиях гипоксии, также участвует в экспрессии генов многих ангиогенных цитокинов, факторов клеточного роста и ферментов: VEGF, эндотелиальной NO-синтазы, ангиопоэтина, эфрина, гликолитических ферментов, транспортера глюкозы Glut-1, гемоксигеназы-1 [44]. HIF является значимым регуляторным фактором в микроокружении опухоли из-за его центральной роли в продвижении проангиогенных и инвазивных свойств. Несмотря на то что активация HIF способствует ангиогенезу в опухоли, возникающая сосудистая сеть отличается от нормальной, что приводит к порочному циклу, возникновению гипоксии и активации ангиогенеза [43, 44].

HIF представляет собой гетеродимерный транскрипционный фактор, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц.  $\alpha$ -Субъединица стабильна в условиях гипоксии, но быстро разлагается при нормоксии. Гипоксия активирует индуцируемый гипоксией фактор HIF-1 $\alpha$ , ингибируя пролилгидроксилирование HIF-1 $\alpha$ , что способствует метаболизму гликолитической энергии, васкулогенезу и ангиогенезу, тогда как HIF-1 $\alpha$  расщепляется HIF-пролилгидроксилазой в нормоксических условиях [45]. В обзоре A. Vallée и соавт. рассмотрены возможности иницирования васкулогенеза и ангиогенеза по пути Wnt- $\beta$ -catenin в глиомах [46]. Подробно освещены связи между активированным Wnt- $\beta$ -catenin путём и механизмами, лежащими в основе васкулогенеза и ангиогенеза через HIF-1 $\alpha$ . Показано, что независимо от состояния гипоксии активация HIF-1 $\alpha$  также может происходить путём Wnt-индуцирования рецепторов эпидермального фактора роста, активации фосфатидилинозитол 3-киназы, сигнального Akt-пути, за счёт Wnt-индуцированных сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции 3, а также трансдукции генов-мишеней Wnt- $\beta$ -catenin (c-Myc). Активация пути Wnt- $\beta$ -catenin через гены-мишени Wnt c-Myc и циклин D1 или через HIF-1 $\alpha$  индуцирует транскрипцию генов, кодирующих ферменты аэробного гликолиза, что приводит к выработке лактата. Лактат, высвобождаемый клетками глиомы, регулируется HIF-1 $\alpha$ , а анион лактата активирует HIF-1 $\alpha$ , ингибируя пролилгидроксилирование HIF-1 $\alpha$ . Повышенное содержание лактата в кислой среде и избыточная экспрессия HIF-1 $\alpha$  приводят к индуцированию путей васкулогенеза и ангиогенеза [47].

Известно свойство HIF-1 активировать экспрессию проонкогенных белков (EGFR) и блокировать гены-супрессоры (*p53*, *PTEN*) [42]. Гипоксия инактивирует пролилгидроксилазы, что приводит к накоплению HIF-1 $\alpha$ , который, в свою очередь, приводит к активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — одного из наиболее важных регуляторов ангиогенеза [42].

Таким образом, отсутствие адекватной сосудистой системы сдерживает дальнейший рост опухоли за счёт непрерывной пролиферации клеток, что является отличительным признаком патогенеза рака. Следовательно, «ангиогенное переключение», когда опухолевые клетки приобретают способность продуцировать ангиогенные факторы и индуцировать ангиогенез, является решающим шагом

для роста опухоли. Существует много ангиомодулирующих факторов, которые вырабатываются и секретируются опухолевыми клетками, и прогрессирование ангиогенеза опухоли зависит от баланса этих про- и антиангиогенных факторов.

Из проангиогенных факторов наиболее серьёзное значение имеет VEGF — наиболее тщательно изученный проангиогенный фактор в глиомах и центральный медиатор неоваскуляризации во многих опухолях [47, 48]. В семейство VEGF входят пять факторов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный ростовой фактор (PLGF) [49]. Основным фактором, усиливающим сосудистую проницаемость и способствующим формированию новых капилляров в опухоли, является VEGF-A. Фактор VEGF-B участвует в регуляции клеточной адгезии и миграции, а также в процессах разрушения внеклеточного матрикса, составляющего основу соединительной ткани, которая обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт в них химических веществ. Факторы VEGF-C и VEGF-D принимают участие в процессах лимфангиогенеза [47]. PLGF участвует в стимулировании выхода опухоли и её метастазирования. Фактор PLGF важен для построения сосудистых структур и функций [50, 51]. Хотя эффекты PLGF на рост сосудов и опухолей широко известны, его роль в модулировании иммунной внутриопухолевой микросреды остаётся не ясной. В соответствии с функциями PLGF могут быть предусмотрены различные противоопухолевые стратегии [51]. Подавление функций VEGF приводит к регрессии неопластических сосудов и ограничению роста опухоли. Ангиогенез контролируется динамическим равновесием про- и антиангиогенных факторов, концентрация которых зависит от потребностей ткани [52].

Подобное управление осуществляется с помощью сигнальных молекул, среди которых выделяют проангиогенные (VEGF, Ang1, Ang2, PDGF, TGF- $\alpha$ , bFGF) и антиангиогенные факторы (ангиостатин, эндостатин, TSP-1) [52]. От присутствия специфических рецепторов на эндотелиальной поверхности сосуда во многом зависит биологическая активность VEGF. Связывание мембран-специфических рецепторов с VEGF обеспечивает пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, что создаёт предпосылки для васкуляризации опухолей и возникновения отдалённых метастазов.

Идентификация VEGF как основного регулятора ангиогенеза привела к изучению ингибиторов VEGF и VEGFR. Несколько антител и ингибиторов рецепторов тирозинкиназы были разработаны и протестированы против глиом как в клинических, так и в доклинических условиях. Антитела обладают высокой аффинностью и селективностью, хотя их размер не позволяет им пересекать гематоэнцефалический барьер. Это рассматривается как потенциальное ограничение антител при лечении первичных опухолей головного мозга, хотя связанное с опухолью нарушение гематоэнцефалического барьера может привести к адекватной инфильтрации этих агентов в опухоль [53]. До сих пор только один агент — антитело к VEGF-A бевацизумаб продемонстрировал значительную эффективность в контролируемых клинических исследованиях глиобластомы [54]. Критическая роль, которую играет VEGF в ангиогенезе, сделала её привлекательной мишенью для разработки новых противоопухолевых стратегий [55].

## Новые факторы, влияющие на ангиогенез в опухолях головного мозга

В настоящее время активно ведётся поиск новых факторов, прямо или косвенно влияющих на ангиогенез, которые вследствие этого могут быть ориентирами, определяющими эффективность проводимой терапии, мишенью для противоопухолевых лекарственных средств, показателем для косвенной оценки основного заболевания и выбора оптимальной стратегии лечения.

Гепараназа является высокоспецифичной эндо- $\beta$ -D-глюкуронидазой, которая расщепляет боковые цепи в сульфате гепарина, между глюкуроновой кислотой и остатком глюкозамина, являющиеся неотъемлемыми компонентами внеклеточного матрикса опухолей головного мозга, регулирует активацию многих путей рецепторных тирозинкиназ. Гепараназа действует путем расщепления (1,4)-гликозидной кислоты между остатком глюкозамина и глюкуроновой кислотой. Это расщепление будет вызывать ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса и высвобождение биологических молекул, связанных с глюкуроновой кислотой, включая цитокины, факторы роста и множество биологических молекул, регулирующих патологические процессы [56].

В эксперименте на трансгенных и нокаутных мышах продемонстрировано, что развитие опухоли *in vivo* положительно коррелирует с уровнем гепараназы в мозге. Гепараназа способна модифицировать микроокружение опухоли, воздействуя на реактивные астроциты, микроглию, моноциты, а также на другие прометастатические функции и ангиогенез опухоли мозга. Кроме того, ингибирование гепараназы снижает количество опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [57]. Гепараназа значительно экспрессируется в человеческой глиоме и клеточных линиях глиобластом по сравнению с нормальной тканью мозга [57].

Неопровержимые доказательства связывают уровни гепараназы со всеми этапами образования опухоли, включая её инициацию, рост, метастазирование и «химиостабильность», что, вероятно, обусловлено увеличением сигнальных путей и транскрипцией генов. Чтобы выявить молекулярный механизм, лежащий в основе протуморигенных свойств гепараназы, в клетках глиомы человека U87 была применена методология генного массива, связанного с индукцией гепараназы. Авторы обнаружили, что CD24 — белок адгезии муциноподобных клеток — постоянно активизируется гепараназой и разновидностью её сплайсинга, лишённой ферментативной активности; тогда как «молчание» гена *HPSE* было связано со снижением экспрессии CD24 [58].

В эксперименте показано, что избыточная экспрессия CD24 стимулирует миграцию клеток глиомы, инвазию, образование новых колоний в агаре и рост опухолей у мышей, что свидетельствует о том, что активность CD24 способствуют росту опухолей. В то же время у мышей, получавших нейтрализующие моноклональные антитела, направленные против молекулы адгезии клеток L1 (L1CAM), лиганд для CD24 приостанавливает рост глиомы [58]. Выявлено достоверное снижение выживаемости у тех пациентов с глиомами, у которых были высокие уровни гепараназы и CD24 [58]. Гепараназа играет существенную роль

в опухолях головного мозга взрослых и детей, способствуя повышению агрессивности глиом и, таким образом, представляет собой потенциальную перспективную противоопухолевую мишень [59].

Бета-5-интегрин (ITGB5) является мембранным белком гликопротеином, продуктом гена *ITGA5*. ITGB5 — один из основных рецепторов фибронектина, стимулирует ангиогенез и ассоциируется с метастатическим поражением лимфатических узлов и васкулярной инвазией опухоли [60]. ITGB5 способствует регуляции местного иммунного ответа, клеточной адгезии и передаче сигналов от VEGF [61]. Повышенная экспрессия ITGB5 была тесно связана с прогрессией глиомы и плохой выживаемостью у пациентов. Однако функция ITGB5 при глиомах до конца не известна. L. Zhang и соавт. показали, что высокий уровень экспрессии ITGB5 не только влияет на миграцию и инвазию клеток глиомы, но также участвует в регуляции иммунного ответа и ангиогенеза в микроокружении опухоли [61]. Высокий уровень экспрессии ITGB5 является показателем прогрессирующей злокачественности глиомы и прогностическим фактором неблагоприятного исхода у таких пациентов даже после интенсивной противоопухолевой лучевой терапии. Таким образом, ITGB5 является потенциальной терапевтической мишенью при опухолях мозга [61].

Вазохибин-1 (VASH1) — белок, обнаруженный в эндотелиальных клетках сосудов, определяется как главный регулятор апоптоза в них [62]. VASH1 является идентифицированным регулятором отрицательной обратной связи ангиогенеза, индуцированного VEGF. Экспрессия VASH1 была зарегистрирована в эндотелиальных клетках не только нормальной ткани, но и в тканях, окружающих злокачественные опухоли. В злокачественных опухолях VASH1 также привлекает внимание в качестве маркера прогноза развития опухоли [63]. Была исследована корреляция между экспрессией VASH1 и сосудистыми факторами у больных с опухолями яичников. Проанализированы паттерны экспрессии VASH1 и других сосудисто-связанных факторов (CD31 в качестве маркеров плотности микрососудов, рецептор VEGF типа 2, D2-40 в качестве маркеров плотности лимфоцитов), и Ki67 (как маркеры пролиферации раковых клеток). Результаты показывают, что экспрессия VASH1 при раке яичника в значительной степени связана с сосудистыми факторами и экспрессией Ki67. Высказано предположение, что VASH1 можно использовать в качестве прогностического маркера у больных со злокачественными опухолями [64].

Трансмембранный рецептор нейтропилин-1 (NRP1) играет важную роль при ангиогенезе, действуя в качестве ко-рецептора с рецептором VEGF. Плотность микрососудов в опухолях с высокой степенью экспрессии NRP1 значительно выше, чем при низкой активности этого фактора [65]. NRP1 значительно экспрессируется при аденокарциномах протоков поджелудочной железы человека, что коррелирует с ангиогенезом, стадией прогрессирующего опухолевого узла — метастазирования, стадией аденокарциномы, инвазией узла и плохим прогнозом выживаемости [65]. Похожие результаты были получены при исследовании NRP1 в глиоме человека [66]. Экспрессия NRP1 коррелирует с плохим прогнозом, степенью развития глиомы, а также генами, которые вносят вклад в проонкогенный фенотип клеток глиомы [66].

## Заключение

Глиома — наиболее распространённая первичная опухоль головного мозга, характеризуется устойчивостью к химио- и лучевой терапии. Одной из определяющих характеристик этой опухоли является обильная и aberrантная сосудистая сеть. Процессы сосудистой кооптации, ангиогенеза и васкулогенеза в глиомах подробно описаны [67]. Становится всё более очевидным, что ангиогенез глиомы — это не простой процесс, а строго регулируемый, зависящий от многих взаимосвязанных факторов. Кроме того, эти процессы широко взаимодействуют, и возможно их дублирование. Описаны по меньшей мере пять механизмов, с помощью которых глиомы достигают неоваскуляризации: сосудистая совместимость, ангиогенез, васкулогенез, мимикрия сосудов и недавно описанная трансдифференцировка глиобластомы — эндотелиальных клеток. Эти сложные процессы взаимосвязаны и перекрываются.

Особая роль в реализации перечисленных механизмов отводится гипоксии. Она играет критическую роль в молеку-

лярных событиях после модуляции одного из путей васкуляризации. Вызванный гипоксией HIF-1 повышает уровни SDF-1 $\alpha$ , который, в свою очередь, рекрутирует CXCR4<sup>+</sup>-клетки в опухоли, стимулируя неоваскуляризацию. Некоторые из этих процессов хорошо известны, а другие были идентифицированы недавно и требуют полной проверки. Хотя результаты антиангиогенной терапии в целом были обнадеживающими, возникли опасения относительно устойчивости к терапии. Несмотря на это, антиангиогенная терапия, несомненно, является важным шагом вперёд в развитии эффективной целевой терапии. Тщательное понимание молекулярных процессов и механизмов, которые контролируют ангиогенез, должно помочь разрешить устойчивость к лечению, которая характерна для глиомы.

Таким образом, многочисленные результаты исследований различных аспектов ангиогенеза в глиомах указывают на то, что отдельные молекулярные биомаркеры ангиогенеза могут служить независимыми прогностическими факторами прогресса опухоли, её инвазии, развития метастазов и указывать на эффективность противораковых воздействий.

## Список источников

1. Miller C.R., Perry A. Glioblastoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(3): 397–406. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[397:G]2.0.CO;2. PMID: 17516742.
2. Грачев Ю. Клеточные и молекулярные механизмы неоваскуляризации глиом больших полушарий головного мозга и перспективы антиангиогенной стратегии. *Наука и инновации.* 2012; 10(116): 65–68.
3. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults. *New Engl J Med.* 2008; 359(5): 492–507. DOI: 10.1056/NEJMra0708126. PMID: 18669428.
4. Bian E.B., Li J., Xie Y.S. et al. LncRNAs: new players in gliomas, with special emphasis on the interaction of lncRNAs with EZH2. *J Cell Physiol.* 2015; 230(3): 496–503. DOI: 10.1056/NEJMra0708126. PMID: 18669428.
5. Ostrom Q.T., Gittleman H., Stetson L. et al. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res.* 2015; 163: 1–14. DOI: 10.1007/978-3-319-12048-5\_1. PMID: 25468222.
6. Jia P., Cai H., Liu X.B. et al. Long non-coding RNA H19 regulates glioma angiogenesis and the biological behavior of glioma-associated endothelial cells by inhibiting microRNA-29a. *Cancer Lett.* 2016; 381(2): 359–369. DOI: 10.1016/j. ejca.2010.10.025. PMID: 21112772.
7. Chi Y.D., Zhou D.M. MicroRNAs in colorectal carcinoma — from pathogenesis to therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35: 43. DOI: 10.1186/s13046-016-0320-4. PMID: 26964533.
8. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2007; 131(4): 11–29. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. PMID: 14744438.
9. Chen X., Yang F., Zhang T. et al. MiR-9 promotes tumorigenesis and angiogenesis and is activated by MYC and OCT4 in human glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): Article number 99. DOI: 10.1186/s13046-019-1078-2. PMID: 30795814.
10. Rooj A.K., Rinklefs F., Mineo M. et al. MicroRNA-mediated dynamic bidirectional shift between the subclasses of glioblastoma stem-like cells. *Cell Rep.* 2017; 19(10): 2026–2032. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.040. PMID: 28591575.
11. Wolter M., Werner T., Malzkorn B., Reifenberger G. Role of microRNAs located on chromosome arm 10q in malignant gliomas. *Brain Pathol.* 2016; 26(3): 344–358. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.040. PMID: 28591575.
12. Xue J.F., Zhou A.D., Wu Y.M. et al. miR-182-5p induced by STAT3 activation promotes glioma tumorigenesis. *Cancer Res.* 2016; 76(14): 4293–4304. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3073. PMID: 27246830.
13. Tian R., Wang J., Yan H. et al. Differential expression of miR16 in glioblastoma and glioblastoma stem cells: their correlation with proliferation, differentiation, metastasis and prognosis. *Oncogene.* 2017; 36(42): 5861–5873. DOI: 10.1038/onc.2017.182. PMID: 28628119.
14. Radhakrishnan B., Alwin Prem Anand A. Role of miRNA-9 in brain development. *J Exp Neurosci.* 2016; 10: 101–120. DOI: 10.4137/JEN.S32843. PMID: 27721656.
15. Suzuki H.I., Katsura A., Matsuyama H. et al. MicroRNA regulons in tumor microenvironment. *Oncogene* 2015; 34(24): 3085–3094. DOI: 10.1038/onc.2014.254. PMID: 25132266.
16. Bertoli G., Cava C., Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast Cancer. *Theranostics.* 2015; 5(10): 1122–1143. DOI: 10.7150/thno.11543. PMID: 26199650.

## References

1. Miller C.R., Perry A. Glioblastoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(3): 397–406. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[397:G]2.0.CO;2. PMID: 17516742.
2. Grachev Yu. [Cellular and molecular mechanisms of neovascularization of gliomas of the cerebral hemispheres and prospects for antiangiogenic strategy]. *Nauka i innovatsii.* 2012; 10(116): 65–68. (In Russ.)
3. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults. *New Engl J Med.* 2008; 359(5): 492–507. DOI: 10.1056/NEJMra0708126. PMID: 18669428.
4. Bian E.B., Li J., Xie Y.S. et al. LncRNAs: new players in gliomas, with special emphasis on the interaction of lncRNAs with EZH2. *J Cell Physiol.* 2015; 230(3): 496–503. DOI: 10.1056/NEJMra0708126. PMID: 18669428.
5. Ostrom Q.T., Gittleman H., Stetson L. et al. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res.* 2015; 163: 1–14. DOI: 10.1007/978-3-319-12048-5\_1. PMID: 25468222.
6. Jia P., Cai H., Liu X.B. et al. Long non-coding RNA H19 regulates glioma angiogenesis and the biological behavior of glioma-associated endothelial cells by inhibiting microRNA-29a. *Cancer Lett.* 2016; 381(2): 359–369. DOI: 10.1016/j. ejca.2010.10.025. PMID: 21112772.
7. Chi Y.D., Zhou D.M. MicroRNAs in colorectal carcinoma — from pathogenesis to therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35: 43. DOI: 10.1186/s13046-016-0320-4. PMID: 26964533.
8. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2007; 131(4): 11–29. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. PMID: 14744438.
9. Chen X., Yang F., Zhang T. et al. MiR-9 promotes tumorigenesis and angiogenesis and is activated by MYC and OCT4 in human glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): Article number 99. DOI: 10.1186/s13046-019-1078-2. PMID: 30795814.
10. Rooj A.K., Rinklefs F., Mineo M. et al. MicroRNA-mediated dynamic bidirectional shift between the subclasses of glioblastoma stem-like cells. *Cell Rep.* 2017; 19(10): 2026–2032. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.040. PMID: 28591575.
11. Wolter M., Werner T., Malzkorn B., Reifenberger G. Role of microRNAs located on chromosome arm 10q in malignant gliomas. *Brain Pathol.* 2016; 26(3): 344–358. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.040. PMID: 28591575.
12. Xue J.F., Zhou A.D., Wu Y.M. et al. miR-182-5p induced by STAT3 activation promotes glioma tumorigenesis. *Cancer Res.* 2016; 76(14): 4293–4304. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3073. PMID: 27246830.
13. Tian R., Wang J., Yan H. et al. Differential expression of miR16 in glioblastoma and glioblastoma stem cells: their correlation with proliferation, differentiation, metastasis and prognosis. *Oncogene.* 2017; 36(42): 5861–5873. DOI: 10.1038/onc.2017.182. PMID: 28628119.
14. Radhakrishnan B., Alwin Prem Anand A. Role of miRNA-9 in brain development. *J Exp Neurosci.* 2016; 10: 101–120. DOI: 10.4137/JEN.S32843. PMID: 27721656.
15. Suzuki H.I., Katsura A., Matsuyama H. et al. MicroRNA regulons in tumor microenvironment. *Oncogene* 2015; 34(24): 3085–3094. DOI: 10.1038/onc.2014.254. PMID: 25132266.
16. Bertoli G., Cava C., Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast Cancer. *Theranostics.* 2015; 5(10): 1122–1143. DOI: 10.7150/thno.11543. PMID: 26199650.

17. Bu P., Luo C., He Q. et al. MicroRNA-9 inhibits the proliferation and migration of malignant melanoma cells via targeting sirtuin 1. *Exp Ther Med*. 2017; 14(2): 931–938. DOI: 10.3892/etm.2017.4595. PMID: 28810544.
18. Madelaine R., Sloan S.A., Huber N. et al. MicroRNA-9 couples brain neurogenesis and angiogenesis. *Cell Rep*. 2017; 20(7): 1533–1542. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.051. PMID: 28813666.
19. Chakraborty S., Zawieja D.C., Davis M.J., Muthuchamy M. MicroRNA signature of inflamed lymphatic endothelium and role of miR-9 in lymphangiogenesis and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015; 309(10): C680–C692. DOI: 10.1152/ajpcell.00122.2015. PMID: 26354749.
20. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007; 114(2): 97–101. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4. PMID: 17618441.
21. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1. PMID: 27157931.
22. Buckner J., Giannini C., Eckel-Passow J. et al. Management of diffuse low-grade gliomas in adults: use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13: 340–351. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.54. PMID: 28497806.
23. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012; 123: 465–472. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z. PMID: 22134537.
24. Rogers T.W., Toor G., Drummond K. et al. The 2016 revision of the WHO Classification of Central Nervous System Tumours: retrospective application to a cohort of diffuse gliomas. *J Neurooncol*. 2018; 137(1): 181–189. DOI: 10.1007/s11060-017-2710-7. PMID: 29218432.
25. Zadeh G., Khan O.H., Vogelbaum M., Schiff D. Much debated controversies of diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2015; 17: 323–326. DOI: 10.1093/neuonc/nou368. PMID: 26114668.
26. Weller M., van den Bent M., Hopkins K. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): e395–e403. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7. PMID: 25079102.
27. Oberheim Bush N.A., Chang S. Treatment strategies for low-grade glioma in adults. *J Oncol Pract*. 2016; 12: 1235–1241. DOI: 10.1200/JOP.2016.018622. PMID: 27943684.
28. Staedtke V., Dzayez O.D., Holdhoff M. Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors. *Trends Cancer*. 2016; 2(7): 338–349. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.06.003. PMID: 28603776.
29. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Яруллина Я.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиомах головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(1): 19–27.
30. Шпонька И.С., Шинкаренко Т.В. Диагностическое значение особенностей строения микрососудов глиальных опухолей головного мозга. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2017; 25(3): 350–356. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173350-361.
31. Onishi M., Ichikawa T., Kurozumi K., Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol*. 2011; 28(1): 13–24. DOI: 10.1007/s10014-010-0007-z. PMID: 21221826.
32. Onishi M., Kurozumi K., Ichikawa T., Date I. Mechanisms of tumor development and anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013; 53(11): 755–763. DOI: 10.2176/nmc.ra2013-0200. PMID: 24162241.
33. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T. et al. The prognostic value of [<sup>125</sup>I]-vascular endothelial growth factor ([<sup>125</sup>I]-VEGF) in glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(13): 2396–2403. DOI: 10.1007/s00259-018-4088-y. PMID: 30062604.
34. Hlushchuk R., Barré S., Djonov V. Morphological aspects of tumor angiogenesis. In: Ribatti D. (ed.) *Tumor Angiogenesis Assays. Methods in Molecular Biology* 2016: 1464. New York, 2016. DOI: 10.1007/978-1-4939-3999-2\_2.
35. Nagy J.A., Chang S.H., Shih S.C. et al. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(3): 321–331. DOI: 10.1055/s-0030-1253454. PMID: 20490982.
36. Kimbrough C.W., Khanal A., Zeiderman M. et al. Targeting acidity in pancreatic adenocarcinoma: multispectral optoacoustic tomography detects pH-low insertion peptide probes *in vivo*. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(20): 4576–4585. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0314. PMID: 26124201.
37. Zegers C.M.L., Hoebers, F.J.P., van Elmp, W. et al. Evaluation of tumour hypoxia during radiotherapy using [<sup>18</sup>F]HX4 PET imaging and blood biomarkers in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(12): 2139–2146. DOI: 10.1007/s00259-016-3429-y. PMID: 27251643.
38. Chen L., Lin Z.X., Lin G.S. et al. Classification of microvascular patterns via cluster analysis reveals their prognostic significance in glioblastoma. *Human Pathology*. 2015; 46(1): 120–128. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.10.002. PMID: 25455996.
39. Chen J., Mao S., Li H. et al. The pathological structure of the perivascular niche in different microvascular patterns of glioblastoma. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0182183. DOI: 10.1371/journal.pone.0182183. PMID: 28771552.
40. Eidel O., Burth S., Neumann J.O. et al. Tumor infiltration in enhancing and non-enhancing parts of Glioblastoma: a correlation with histopathology. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169292. DOI: 10.1371/journal.pone.0169292. PMID: 28103256.
41. Baeriswyl V., Christofori G. The angiogenetic switch in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol*. 2009; 19(5): 329–337. DOI: 10.1016/j.semcancer.2009.05.003. PMID: 19482086.
17. Bu P., Luo C., He Q. et al. MicroRNA-9 inhibits the proliferation and migration of malignant melanoma cells via targeting sirtuin 1. *Exp Ther Med*. 2017; 14(2): 931–938. DOI: 10.3892/etm.2017.4595. PMID: 28810544.
18. Madelaine R., Sloan S.A., Huber N. et al. MicroRNA-9 couples brain neurogenesis and angiogenesis. *Cell Rep*. 2017; 20(7): 1533–1542. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.051. PMID: 28813666.
19. Chakraborty S., Zawieja D.C., Davis M.J., Muthuchamy M. MicroRNA signature of inflamed lymphatic endothelium and role of miR-9 in lymphangiogenesis and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015; 309(10): C680–C692. DOI: 10.1152/ajpcell.00122.2015. PMID: 26354749.
20. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007; 114(2): 97–101. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4. PMID: 17618441.
21. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1. PMID: 27157931.
22. Buckner J., Giannini C., Eckel-Passow J. et al. Management of diffuse low-grade gliomas in adults: use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13: 340–351. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.54. PMID: 28497806.
23. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012; 123: 465–472. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z. PMID: 22134537.
24. Rogers T.W., Toor G., Drummond K. et al. The 2016 revision of the WHO Classification of Central Nervous System Tumours: retrospective application to a cohort of diffuse gliomas. *J Neurooncol*. 2018; 137(1): 181–189. DOI: 10.1007/s11060-017-2710-7. PMID: 29218432.
25. Zadeh G., Khan O.H., Vogelbaum M., Schiff D. Much debated controversies of diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2015; 17: 323–326. DOI: 10.1093/neuonc/nou368. PMID: 26114668.
26. Weller M., van den Bent M., Hopkins K. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): e395–e403. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7. PMID: 25079102.
27. Oberheim Bush N.A., Chang S. Treatment strategies for low-grade glioma in adults. *J Oncol Pract*. 2016; 12: 1235–1241. DOI: 10.1200/JOP.2016.018622. PMID: 27943684.
28. Staedtke V., Dzayez O.D., Holdhoff M. Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors. *Trends Cancer*. 2016; 2(7): 338–349. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.06.003. PMID: 28603776.
29. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Бельых Е.Г., Яруллина А.И. [Molecular aspects of angiogenesis in brain glioblastomas]. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(1): 19–27. (In Russ.)
30. Shpon'ka I.S., Shynkarenko T.V. [Diagnostic value of microvessel structure in brain glial tumors]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2017; 25(3): 350–356. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173350-361. (In Russ.)
31. Onishi M., Ichikawa T., Kurozumi K., Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol*. 2011; 28(1): 13–24. DOI: 10.1007/s10014-010-0007-z. PMID: 21221826.
32. Onishi M., Kurozumi K., Ichikawa T., Date I. Mechanisms of tumor development and anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013; 53(11): 755–763. DOI: 10.2176/nmc.ra2013-0200. PMID: 24162241.
33. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T. et al. The prognostic value of [<sup>125</sup>I]-vascular endothelial growth factor ([<sup>125</sup>I]-VEGF) in glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(13): 2396–2403. DOI: 10.1007/s00259-018-4088-y. PMID: 30062604.
34. Hlushchuk R., Barré S., Djonov V. Morphological aspects of tumor angiogenesis. In: Ribatti D. (ed.) *Tumor Angiogenesis Assays. Methods in Molecular Biology* 2016: 1464. New York, 2016. DOI: 10.1007/978-1-4939-3999-2\_2.
35. Nagy J.A., Chang S.H., Shih S.C. et al. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(3): 321–331. DOI: 10.1055/s-0030-1253454. PMID: 20490982.
36. Kimbrough C.W., Khanal A., Zeiderman M. et al. Targeting acidity in pancreatic adenocarcinoma: multispectral optoacoustic tomography detects pH-low insertion peptide probes *in vivo*. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(20): 4576–4585. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0314. PMID: 26124201.
37. Zegers C.M.L., Hoebers, F.J.P., van Elmp, W. et al. Evaluation of tumour hypoxia during radiotherapy using [<sup>18</sup>F]HX4 PET imaging and blood biomarkers in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(12): 2139–2146. DOI: 10.1007/s00259-016-3429-y. PMID: 27251643.
38. Chen L., Lin Z.X., Lin G.S. et al. Classification of microvascular patterns via cluster analysis reveals their prognostic significance in glioblastoma. *Human Pathology*. 2015; 46(1): 120–128. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.10.002. PMID: 25455996.
39. Chen J., Mao S., Li H. et al. The pathological structure of the perivascular niche in different microvascular patterns of glioblastoma. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0182183. DOI: 10.1371/journal.pone.0182183. PMID: 28771552.
40. Eidel O., Burth S., Neumann J.O. et al. Tumor infiltration in enhancing and non-enhancing parts of Glioblastoma: a correlation with histopathology. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169292. DOI: 10.1371/journal.pone.0169292. PMID: 28103256.
41. Baeriswyl V., Christofori G. The angiogenetic switch in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol*. 2009; 19(5): 329–337. DOI: 10.1016/j.semcancer.2009.05.003. PMID: 19482086.

42. Kamoun W.S., Ley C.D., Farrar C.T. et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2542–2552. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9356. PMID: 19332720.
43. Batchelor T.T., Gerstner E.R., Emblem K.E. et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(47): 19059–19064. DOI: 10.1073/pnas.1318022110. PMID: 24190997.
44. Kaur B., Khwaja F.W., Severson E.A. et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol.* 2005; 7: 134–153. DOI: 10.1215/S1152851704001115. PMID: 15831232.
45. Masoud G.N., Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2015; 5(5): 378–389. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.007. PMID: 26579469.
46. Vallée A., Guillevin R., Vallée J.N. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in gliomas. *Rev Neurosci.* 2018; 29(1): 71–91. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0032. PMID: 28822229.
47. Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник РАМН.* 2012; (2): 23–34. DOI: 10.15690/vramn.v68i11.851.
48. Корчагина А.А., Шейн С.А., Гурина О.И., Чехонин В.П. Роль рецепторов VEGF в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга. *Вестник РАМН.* 2013; (2): 23–34. DOI: 10.15690/vramn.v68i11.851.
49. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. *Российские биомедицинские исследования.* 2017; 2(4): 3–10.
50. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med.* 2012; 44(1): 1–9. DOI: 10.3858/emmm.2012.44.1.025. PMID: 22228176.
51. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5): 359–371. DOI: 10.1038/nrm1911. PMID: 16633338.
52. Wang N., Jain R.K., Batchelor T.T. New directions in anti-angiogenic therapy for glioblastoma. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(2): 321–332. DOI: 10.1007/s13311-016-0510-y. PMID: 28083806.
53. Arrillaga-Romany I., Norden A.D. Antiangiogenic therapies for glioblastoma. *CNS Oncology.* 2014; 3(5): 349–358. DOI: 10.2217/cns.14.31. PMID: 25363007.
54. Winkler F., Osswald M., Wick W. Anti-angiogenics: their role in the treatment of glioblastoma. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(4): 181–186. DOI: 10.1159/000488258. PMID: 29562225.
55. Wang H., Li Y., Shi G. et al. A novel antitumor strategy: simultaneously inhibiting angiogenesis and complement by targeting VEGFA/PIGF and C3b/C4b. *Mol Ther Oncolytics.* 2019; 16: 20–29. DOI: 10.1016/j.omto.2019.12.004. PMID: 31909182.
56. Jin H., Cui M. New advances of heparanase in human diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2020; 20(2): 90–95. DOI: 10.2174/1389557519666190913150959. PMID: 31518222.
57. Kundu S., Xiong A., Spyrou A. et al. Heparanase promotes glioma progression and is inversely correlated with patient survival. *Mol Cancer Res.* 2016; 14(12): 1243–1253. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0223. PMID: 27565180.
58. Barash U., Spyrou A., Liu P. et al. Heparanase promotes glioma progression via enhancing CD24 expression. *Int J Cancer.* 2019; 145(6): 1596–1608. DOI: 10.1002/ijc.32375. PMID: 31032901.
59. Spyrou A., Kundu S., Haseeb L. et al. Inhibition of heparanase in pediatric brain tumor cells attenuates their proliferation, invasive capacity, and in vivo tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2017; 16(8): 1705–1716. DOI: 10.1158/1535-7163. PMID: 28716813.
60. Ren J., Xu S., Guo D. et al. Increased expression of  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-integrin is a prognostic marker for patients with gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16(7): 668–674. DOI: 10.1007/s12094-013-1133-y. PMID: 24248895.
61. Zhang L., Guo Q., Guan G. et al. Integrin beta 5 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target in glioblastoma. *Front Oncol.* 2019; 9: 904. DOI: 10.3389/fonc.2019.00904. PMID: 31616629.
62. Aquilanti E., Miller J., Santagata S. et al. Updates in prognostic markers for gliomas. *Neuro Oncol.* 2018; 20(suppl. 7): vii17–26. DOI: 10.1093/neuonc/noy158. PMID: 30412261.
63. Affara M., Sanders D., Araki H. Vasohibin-1 is identified as a master-regulator of endothelial cell apoptosis using gene network analysis. *BMC Genomics.* 2013; 14: 23. DOI: 10.1186/1471-2164-14-23. PMID: 23324451.
64. Sano R., Kanomata N., Suzuki S. et al. Vasohibin-1 is a poor prognostic factor of ovarian carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 243(2): 107–114. DOI: 10.1620/tjem.243.107. PMID: 29057763.
65. Ben Q., Zheng J., Fei J. et al. High neuropilin 1 expression was associated with angiogenesis and poor overall survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2014; 43(5): 744–749. DOI: 10.1097/MPA.000000000000117. PMID: 24632553.
66. Caponegro M.D., Moffitt R.A., Tzirka S.E. Expression of neuropilin-1 is linked to glioma associated microglia and macrophages and correlates with unfavorable prognosis in high grade gliomas. *Oncotarget.* 2018; 9(86): 35655–35665. DOI: 10.18632/oncotarget.26273. PMID: 30479695.
67. Hardee M.E., Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization. *Am J Pathol.* 2012; 181(4): 1126–1141. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.030. PMID: 22858156.
42. Kamoun W.S., Ley C.D., Farrar C.T. et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2542–2552. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9356. PMID: 19332720.
43. Batchelor T.T., Gerstner E.R., Emblem K.E. et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(47): 19059–19064. DOI: 10.1073/pnas.1318022110. PMID: 24190997.
44. Kaur B., Khwaja F.W., Severson E.A. et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol.* 2005; 7: 134–153. DOI: 10.1215/S1152851704001115. PMID: 15831232.
45. Masoud G.N., Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2015; 5(5): 378–389. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.007. PMID: 26579469.
46. Vallée A., Guillevin R., Vallée J.N. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in gliomas. *Rev Neurosci.* 2018; 29(1): 71–91. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0032. PMID: 28822229.
47. Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. [VEGF in neoplastic angiogenesis]. *Vestnik RAMN.* 2012; (2): 23–34. DOI: 10.15690/vramn.v68i11.851. (In Russ.)
48. Korchagina A.A., Shein S.A., Gurina O.I., Chekhonin V.P. VEGFRs in neoplastic angiogenesis and prospects for therapy of brain tumors. *Vestnik RAMN.* 2013; (2): 23–34. DOI: 10.15690/vramn.v68i11.851. (In Russ.)
49. Korablev R.V., Vasiliev A.G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Russian Biomedical Research.* 2017; 2(4): 3–10. (In Russ.)
50. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med.* 2012; 44(1): 1–9. DOI: 10.3858/emmm.2012.44.1.025. PMID: 22228176.
51. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5): 359–371. DOI: 10.1038/nrm1911. PMID: 16633338.
52. Wang N., Jain R.K., Batchelor T.T. New directions in anti-angiogenic therapy for glioblastoma. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(2): 321–332. DOI: 10.1007/s13311-016-0510-y. PMID: 28083806.
53. Arrillaga-Romany I., Norden A.D. Antiangiogenic therapies for glioblastoma. *CNS Oncology.* 2014; 3(5): 349–358. DOI: 10.2217/cns.14.31. PMID: 25363007.
54. Winkler F., Osswald M., Wick W. Anti-angiogenics: their role in the treatment of glioblastoma. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(4): 181–186. DOI: 10.1159/000488258. PMID: 29562225.
55. Wang H., Li Y., Shi G. et al. A novel antitumor strategy: simultaneously inhibiting angiogenesis and complement by targeting VEGFA/PIGF and C3b/C4b. *Mol Ther Oncolytics.* 2019; 16: 20–29. DOI: 10.1016/j.omto.2019.12.004. PMID: 31909182.
56. Jin H., Cui M. New advances of heparanase in human diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2020; 20(2): 90–95. DOI: 10.2174/1389557519666190913150959. PMID: 31518222.
57. Kundu S., Xiong A., Spyrou A. et al. Heparanase promotes glioma progression and is inversely correlated with patient survival. *Mol Cancer Res.* 2016; 14(12): 1243–1253. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0223. PMID: 27565180.
58. Barash U., Spyrou A., Liu P. et al. Heparanase promotes glioma progression via enhancing CD24 expression. *Int J Cancer.* 2019; 145(6): 1596–1608. DOI: 10.1002/ijc.32375. PMID: 31032901.
59. Spyrou A., Kundu S., Haseeb L. et al. Inhibition of heparanase in pediatric brain tumor cells attenuates their proliferation, invasive capacity, and in vivo tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2017; 16(8): 1705–1716. DOI: 10.1158/1535-7163. PMID: 28716813.
60. Ren J., Xu S., Guo D. et al. Increased expression of  $\alpha$ 5 $\beta$ 1-integrin is a prognostic marker for patients with gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16(7): 668–674. DOI: 10.1007/s12094-013-1133-y. PMID: 24248895.
61. Zhang L., Guo Q., Guan G. et al. Integrin beta 5 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target in glioblastoma. *Front Oncol.* 2019; 9: 904. DOI: 10.3389/fonc.2019.00904. PMID: 31616629.
62. Aquilanti E., Miller J., Santagata S. et al. Updates in prognostic markers for gliomas. *Neuro Oncol.* 2018; 20(suppl. 7): vii17–26. DOI: 10.1093/neuonc/noy158. PMID: 30412261.
63. Affara M., Sanders D., Araki H. Vasohibin-1 is identified as a master-regulator of endothelial cell apoptosis using gene network analysis. *BMC Genomics.* 2013; 14: 23. DOI: 10.1186/1471-2164-14-23. PMID: 23324451.
64. Sano R., Kanomata N., Suzuki S. et al. Vasohibin-1 is a poor prognostic factor of ovarian carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 243(2): 107–114. DOI: 10.1620/tjem.243.107. PMID: 29057763.
65. Ben Q., Zheng J., Fei J. et al. High neuropilin 1 expression was associated with angiogenesis and poor overall survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2014; 43(5): 744–749. DOI: 10.1097/MPA.000000000000117. PMID: 24632553.
66. Caponegro M.D., Moffitt R.A., Tzirka S.E. Expression of neuropilin-1 is linked to glioma associated microglia and macrophages and correlates with unfavorable prognosis in high grade gliomas. *Oncotarget.* 2018; 9(86): 35655–35665. DOI: 10.18632/oncotarget.26273. PMID: 30479695.
67. Hardee M.E., Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization. *Am J Pathol.* 2012; 181(4): 1126–1141. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.030. PMID: 22858156.

**Информация об авторах**

*Франциянц Елена Михайловна* — д.б.н., проф. РАН, зам. директора по науке, рук. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

*Росторгуев Эдуард Евгеньевич* — к.м.н., зав. отд. нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>

*Шейко Елена Александровна* — к.б.н., проф. РАЕ, н.с. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Information about the authors**

*Elena M. Frantsiyants* — D. Sci. (Biol.), Prof., Deputy Director for science, Head, Laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

*Eduard E. Rostorguev* — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurooncological department, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>

*Elena A. Sheiko* — Cand. Sci. (Biol), Prof. of the Russian Academy of Natural Sciences, researcher, Laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.