

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-14-30>

Баланс между обманом и адаптацией: васкулогенная мимикрия как стратегия выживания опухоли

Е.А. Просекина¹, В.А. Шапкина², А.Е. Карпов¹, Е.Ю. Федоруцева³, А.С. Артемьева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 36

Контакты: Елизавета Андреевна Просекина elizaveta.prosekina@gmail.com

Васкулогенная мимикрия представляет собой уникальный процесс, при котором опухолевые клетки имитируют нормальные эндотелиальные клетки сосудов с целью обеспечения себе доступа к кровоснабжению. В настоящем обзоре рассмотрены молекулярные механизмы, предшествующие этому явлению, а также его важность в контексте развития солидных опухолей. Мы проанализировали стратегии выживания опухолевых клеток, использующих васкулогенную мимикрию, и описали потенциальные терапевтические подходы, направленные на подавление роста и метастазирования опухоли. Освещение методов гистологической и молекулярной идентификации васкулогенной мимикрии способствует лучшему пониманию данного феномена и его ранней диагностике. В обзоре акцентируется внимание на необходимости дальнейших исследований васкулогенной мимикрии для формирования представлений о механизмах, лежащих в основе канцерогенеза. Мы проанализировали результаты 109 работ, представленных в ведущих биомедицинских базах данных, включая SciVerse Scopus, PubMed, Web of Science и РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), что позволило обобщить актуальные научные данные и выявить ключевые тенденции в области молекулярной онкологии.

Ключевые слова: васкулогенная мимикрия, ангиогенез, канцерогенез

Для цитирования: Просекина Е.А., Шапкина В.А., Карпов А.Е. и др. Баланс между обманом и адаптацией: васкулогенная мимикрия как стратегия выживания опухоли. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(1):14–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-14-30>

The balance between deception and adaptation: vasculogenic mimicry as a tumor survival strategy

E.A. Prosekina¹, V.A. Shapkina², A.E. Karpov¹, E.Yu. Fedorutseva³, A.S. Artemyeva¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

³National Research Tomsk State University; 36 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Elizaveta Andreevna Prosekina elizaveta.prosekina@gmail.com

Vasculogenic mimicry is a unique process through which tumor cells imitate normal vascular endothelial cells to secure access to the blood flow. In this review, we consider molecular mechanisms underlying this phenomenon and its importance in the context of solid tumor development. We have analyzed survival strategies of tumor cells using vasculogenic mimicry and described potential therapeutic approaches aimed at tumor growth and metastasis suppression. Highlighting the methods of histological and molecular identification of vasculogenic mimicry promotes better understanding of this phenomenon and its early diagnosis. The review focuses on the necessity of further research in the area of vasculogenic mimicry to conceptualize mechanisms underlying carcinogenesis. We have analyzed 109 articles from the leading biomedical databases including SciVerse Scopus, PubMed, Web of Science and RSCI (Russian

Science Citation Index) which allowed us to summarize current scientific data and identify the key trends in the area of molecular oncology.

Keywords: vasculogenic mimicry, angiogenesis, carcinogenesis

For citation: Prosekina E.A., Shapkina V.A., Karpov A.E. et al. The balance between deception and adaptation: vasculogenic mimicry as a tumor survival strategy. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(1):14–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-14-30>

ВВЕДЕНИЕ

Кровоснабжение опухоли оказывает большое влияние на ее развитие и прогрессирование. Этот процесс происходит за счет различных стратегий, таких как васкулогенез, ангиогенез, кооптация сосудов и васкулогенная мимикрия (ВМ). Васкулогенез представляет собой процесс образования новых кровеносных сосудов *de novo*, тогда как ангиогенез — это ремоделирование существующей сосудистой сети. Кооптация сосудов является неангиогенным процессом, при котором опухолевые клетки используют уже существующие сосуды хозяина для своих потребностей в кровоснабжении [1].

В основе опухолевого неоангиогенеза лежат тесные взаимодействия опухолевого микроокружения и стимулирующих ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и другие, а также провоспалительных цитокинов — интерферонов, фактора некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и других, продуцируемых и выделяемых клетками во время гипоксии, гипогликемии, воспаления и иных процессов [2]. Эти факторы активируют проангиогенные сигнальные пути, преимущественно стимулируя эндотелиальные клетки, которые начинают мигрировать вдоль градиента концентрации и присоединяться к существующим сосудам, формируя новую сосудистую сеть внутри опухоли. На основе этих механизмов разработаны различные стратегии антиангиогенной терапии ряда опухолей, включающие использование антител или ингибиторов тирозинкиназ. Тем не менее результаты испытаний новых таргетных препаратов с антиангиогенной активностью, таких как бевацизумаб, рамуцирумаб и сорафениб, оказались неоднозначными: хотя начальный ответ часто был положительным, впоследствии нередко наблюдались рецидив и прогрессия опухоли. Постепенно стало очевидно, что лишение опухолей доступа к кровоснабжению является сложной задачей. При проведении антиангиогенной терапии опухолевые клетки способны адаптироваться к ней, используя различные стратегии обхода [3], которые включают использование альтернативных ангиогенных путей, в том числе ВМ.

Термин «васкулогенная мимикрия» (“*vasculogenic mimicry*”) обозначает способность некоторых клеток

формировать проводящие структуры внутри опухоли без участия эндотелиальных клеток (рис. 1). Впервые это явление в 1999 г. зафиксировали А.Ж. Maniotis и соавт. [4], наблюдавшие образование узорчатых полых каналов, проводящих жидкость. Каналы, образованные агрессивными клетками увеальной меланомы, архитектурно не являлись сосудами, поскольку в их составе не было эндотелиальных клеток и фибробластов, однако они транспортировали плазму и, возможно, эритроциты. Формирование этих каналов не было ангиогенным событием, поскольку они не возникали из ранее существовавших сосудов, а развивались *de novo*. А.Ж. Maniotis и соавт. ввели термин «васкулогенная мимикрия» для описания данного явления. Слово «васкулогенная» выбрано потому, что каналы, подобно сосудам, могли проводить плазму и эритроциты. Термин «мимикрия» указывает на то, что эти каналы не являются настоящими кровеносными сосудами, а лишь имитируют их функции.

Васкулогенная мимикрия рассматривается не только в контексте прогрессии опухолей, но и как явление, наблюдаемое в нормальных эмбриональных тканях. Ранее подобные процессы микроциркуляции без участия эндотелиальных клеток выявлены в ходе раннего эмбрионального развития. В этот период фетальные цитотрофобласты демонстрируют поведение, сходное с опухолевыми клетками. Для получения доступа к материнской крови эти клетки проникают в артериолы, формируют связи с материнским эндотелием и замещают его, образуя гибридную сосудистую сеть в матке. При этом инвазивные трофобласты характеризуются эндотелиальным фенотипом, высоко продуцируя рецепторы адгезии, васкулогенные факторы и их рецепторы [5].

У позвоночных эндотелиальные клетки выстилают просвет сердца и всех кровеносных сосудов, тогда как у беспозвоночных они либо отсутствуют, либо образуют непрерывной сосудистой стенки. Это указывает на то, что наличие эндотелиальных клеток не является эволюционно консервативной особенностью сердечно-сосудистых структур. Например, у европейского ланцетника (*Branchiostoma lanceolatum*) сосуды выстланы внеклеточным матриксом (ЕСМ) в отсутствие эндотелиальных клеток. Обнаружено, что во время развития ланцетника ламининсодержащий ЕСМ заполняет пространство между базальными поверхностями

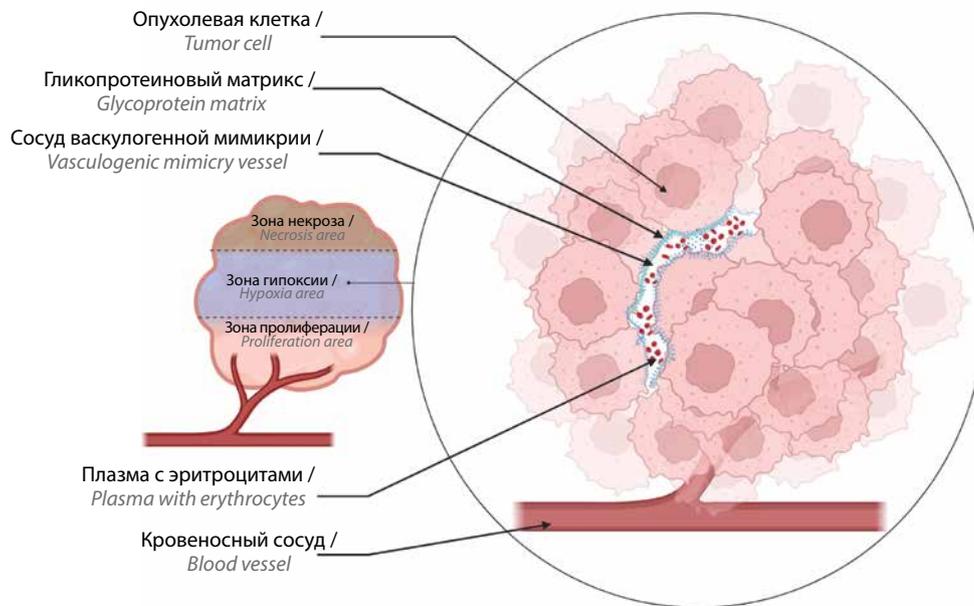


Рис. 1. Формирование опухолевыми клетками васкулогенной мимикрии в условиях гипоксии в толще опухоли
Fig. 1. Tumor cell-driven vasculogenic mimicry formation under hypoxic conditions within the tumor mass

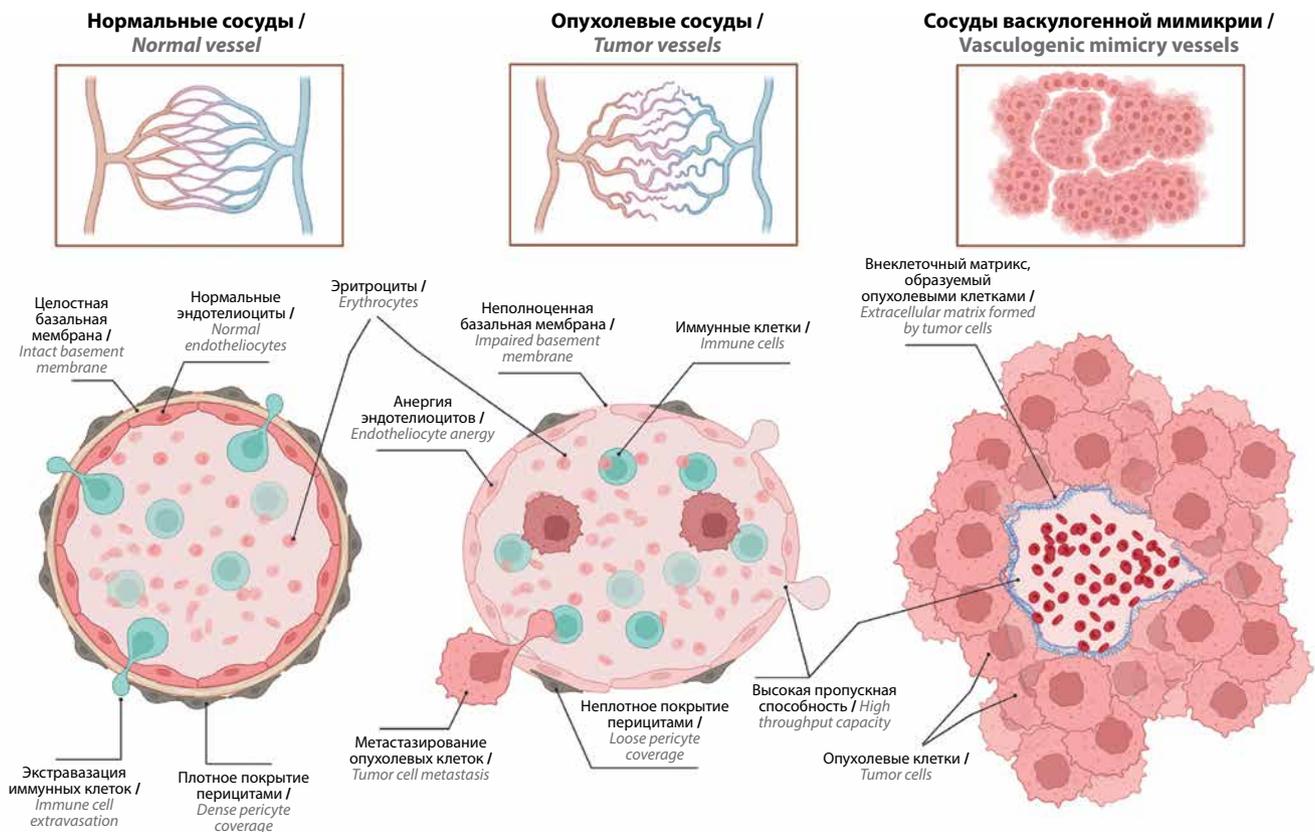


Рис. 2. Различия между нормальными, опухолевыми кровеносными сосудами и структурами васкулогенной мимикрии. В нормальных сосудах внешний слой состоит из перикацитов, которые окружают базальную мембрану, а внутреннюю поверхность выстилают эндотелиальные клетки. В опухолевых сосудах структура напоминает нормальные сосуды, однако перикациты могут отсутствовать или быть в недостаточном количестве, а базальная мембрана становится более тонкой и фрагментированной. В структурах васкулогенной мимикрии эндотелиальные клетки отсутствуют, а опухолевые клетки располагаются на богатом гликопротеиновом матриксе
Fig. 2. The differences between normal blood vessels, tumor vessels formed through angiogenesis, and structures of vascular mimicry. In normal vessels, the outer layer consists of pericytes that surround the basement membrane, while endothelial cells line the inner surface. In tumor vessels, the structure resembles normal vessels; however, pericytes may be absent or present in insufficient numbers, and the basement membrane becomes thinner and more fragmented. In structures of vascular mimicry, endothelial cells are absent, and tumor cells are located on a glycoprotein-rich matrix

клеток эндодермы и мезодермы вдоль их переднезадней оси, а затем появляются клетки крови, которые беспрепятственно передвигаются внутри этого трубчатого пространства [6]. Такие наблюдения не только дают некоторые представления об эволюционном происхождении ВМ, но и демонстрируют, что сосуды без эндотелия не являются исключительной особенностью злокачественных опухолей. Это лишь еще один пример того, как ловко опухолевые клетки способны перенимать древние или ныне существующие физиологические пути.

Ангиогенез и ВМ преследуют общую цель – создание в тканях структур, проводящих жидкость. Однако по структуре они различаются (рис. 2). В нормальных кровеносных сосудах базальная мембрана непрерывно окружает один слой эндотелиоцитов, которые, в свою очередь, выстилают просвет сосуда. При ВМ опухолевые клетки располагаются на поверхности ЕСМ, богатого гликопротеинами, такими как коллаген и ламинин, а также другими компонентами, формирующими структуру, окружающую центральный просвет. Образующиеся сосудоподобные каналы не являются истинными кровеносными сосудами, а лишь имитируют их функцию, тем самым четко определяя феномен ВМ. Зачастую они имеют вид замкнутых петель, окружающих гнезда или дольки, образованные опухолевыми клетками [7]. В целом нормальные кровеносные сосуды и сосуды ВМ можно идентифицировать на основе структурных и фенотипических различий.

Васкулогенная мимикрия в опухолях встречается относительно редко, но ее присутствие связано с повышенным риском метастазирования, что приводит к неблагоприятному клиническому прогнозу [8]. Результаты ряда исследований показали наличие ВМ в глиобластоме [9], плоскоклеточной карциноме головы и шеи [10], колоректальном раке [11], раке молочной железы [12], астроцитоме [13], карциноме яичников [14, 15] и саркоме Юинга [16].

Существование ВМ подтверждено с помощью различных передовых технологий, включая конфокальную лазерную сканирующую ангиографию и электронную микроскопию [17]. Также большую роль в ее исследовании играют тесты *in vitro*, такие как двух- или трехмерное культивирование (сфероиды) в матрице [4, 7, 17, 18].

ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ

В ходе первых исследований, направленных на определение ВМ в ксенотрансплантатах клеток рака молочной железы, применялось классическое окрашивание гематоксилином и эозином. Авторы отметили, что при использовании только этого метода патологоанатом может ошибочно интерпретировать ВК как скопление крови, или так называемые кровяные

бассейны, которые возникают в результате внутренних кровоизлияний в опухоли [19].

Общепризнанным стандартом выявления ВМ в опухолевой ткани является дифференциальное иммуногистохимическое окрашивание CD31 и окрашивание Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция, *periodic acid–Schiff*, PAS), представляющие собой наиболее надежные методы, которые позволяют отличить структуры ВМ от эндотелийзависимых опухолевых сосудов. PAS-окрашивание состоит из 2 реакций. Первая реакция заключается в окислении диолов и 1-гидрокси-2-аминовой, 1-гидрокси-2-алкиламиновой и 1-гидрокси-2-кетонной групп с образованием альдегидов под действием йодной кислоты, вторая – с последующим окрашиванием реактивом Шиффа. Йодная кислота селективно окисляет 1,2-диоли (гликоли), которые являются основными компонентами гликогена, гликопротеинов, гликолипидов и муцинов, расщепляя связь между двумя соседними углеродами и образуя пару альдегидных групп. При этом она предотвращает чрезмерное окисление гидроксильных групп до карбоксильных. Альдегиды могут реагировать с реагентом Шиффа, который представляет собой смесь парарозанилина и метабисульфита натрия, образуя пурпурно-маджентовый цвет. Такая окраска позволяет проводить контрастирование гематоксилином. Итак, с помощью PAS-реакции можно выделить все клеточные структуры, содержащие большое количество углеводов, такие как соединительные ткани и базальные мембраны сосудов.

Первое исследование, в котором использовалась комбинация PAS⁺/CD34⁻, проведено на модели клеток меланомы B16, введенных мышам линии C57Bl/6. Результаты этого пилотного исследования продемонстрировали наличие PAS⁺-сосудоподобных структур с эритроцитами в просвете, не содержащих эндотелиоциты [20]. Затем в ходе ряда работ были получены убедительные доказательства наличия PAS⁺/CD31⁻-окрашенных структур, которые также содержали тромбоциты и эритроциты в своем просвете [20, 21].

Со временем стало ясно, что существующие методы, используемые для идентификации ВМ *in vivo*, недостаточно информативны. Наличие только PAS⁺-окрашивания не является доказательством присутствия ВМ. Поэтому исследователи направили свои усилия на поиск новых предиктивных маркеров ВМ, таких как наличие мукопротеинов в сосудах, которые не экспрессируют CD31 [22].

За последние два десятилетия выявлены маркеры, которые либо являются общими для эндотелиальных клеток и сосудов ВМ, либо довольно селективны для каждого из этих типов сосудов. В частности, VE-кадгерин, E-селектин и CD34 идентифицированы как маркеры сосудов, полученных из опухолевых клеток ВМ и из нормальных эндотелиальных клеток. Напротив, Tie-2, рецепторы 1 (VEGFR-1) и 2 (VEGFR-2) VEGF, P-селектин, VCAM-1/CD106 и PECAM-1/CD31

селективно идентифицируют эндотелиальные сосуды, в то время как EphA2, Tie-1, фактор роста эндотелия сосудов C (VEGF-C), нейропиплин 1, эндоглин, TFPI1 и цепь ламинина 5 γ 2 избирательно определяют наличие сосудов VM [23]. Несмотря на широкий спектр маркеров, используемых для выявления VM, во многих исследованиях основным подходом остается комбинация окрашивания PAS⁺/CD31⁻. Этот метод позволяет определить VM и отделить ее от сосудов, сформированных эндотелиальными клетками. Поэтому при PAS⁺/CD31⁻ сосуды считаются структурами VM, тогда как PAS⁺/CD31⁺ указывают на сосуды, образованные эндотелием.

Образование псевдососудов, богатых ламинином, протеогликанами, гепарансульфатом и коллагенами IV и VI типов, визуализируемое при PAS-окрашивании, является важнейшим гистопатологическим доказательством наличия VM в гиперваскулярных опухолях [24].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ

В литературе описаны 2 типа VM: тубулярный [9] и классический тип узорчатых матриц [25] (рис. 3).

Тубулярный тип VM может быть неправильно интерпретирован как нормальные кровеносные сосуды, выстланные эндотелием, в то время как узорчатый тип не обладает ни морфологическим, ни топологическим сходством с сосудами. При классическом типе узорчатых матриц VM выявлены матричные белки, включая ламинин, гепарансульфат, протеогликаны, а также коллагены IV и VI типов. Узорчатый матрикс анастомозирует с кровеносными сосудами, перенаправляя поток крови вглубь опухоли. Этот тип VM обнаружен в увеальной меланоме, меланоме кожи и слизистых оболочек, протоковой карциноме молочной железы, карциномах яичников и предстательной железы, а также в саркомах мягких тканей, таких как синовиальная саркома, рабдомиосаркома, остеосаркома и феохромоцитоме.

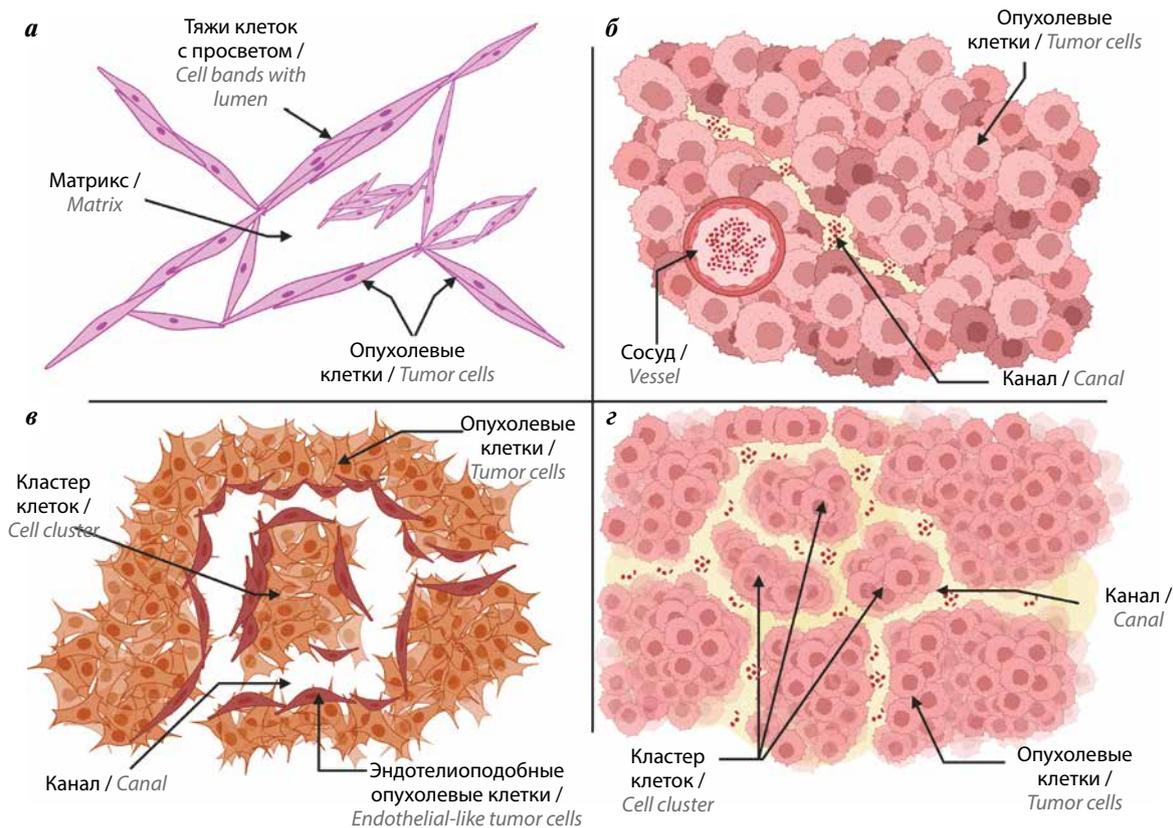


Рис. 3. Различные морфологические формы васкулогенной мимикрии: а – тубулярный тип *in vitro*. Этот тип формируется в результате взаимодействия опухолевых клеток в матригеле, что приводит к формированию взаимосвязанных тяжей, трубчатых образований; б – тубулярный тип *in vivo*. Опухолевые клетки синтезируют обогащенный протеогликанами и ламининами матрикс, который напоминает матриксные трубочки; в – классический тип узорчатых матриц *in vitro*. Этот тип характеризуется клеточными кластерами, которые формируют плоские опухолевые клетки, помещенные в матригель. Клетки опухоли с эндотелиоподобными признаками располагаются вокруг данных кластеров; z – классический тип узорчатых матриц *in vivo*. Несколько слоев внеклеточного матрикса, насыщенного коллагенами IV и VI типов, ламинином и фибронектином, образуют петли, окружающие островки опухолевых клеток

Fig. 3. Various morphological forms of vasculogenic mimicry: a – tubular type *in vitro*. This type is formed as a result of tumor cell interactions in matrigel, leading to the development of interconnected strands or tubular formations; б – tubular type *in vivo*. In this case, tumor cells synthesize a matrix enriched with proteoglycans and laminins, resembling matrix tubes; в – patterned type *in vitro*. This type is characterized by cell clusters formed by flat tumor cells placed in matrigel. Tumor cells with endothelial-like features are arranged around these clusters; z – patterned type *in vivo*. In this type of vasculogenic mimicry, several layers of extracellular matrix, enriched with type IV and VI collagens, laminin, and fibronectin, form loops surrounding islands of tumor cells

Опухолевые клетки, участвующие в формировании структур ВМ, возвращаются к недифференцированному эмбриональному фенотипу и приобретают свойства эндотелиальных клеток. Этот переход к эмбриональному состоянию позволяет им образовывать сосудистые структуры, аналогичные эмбриональным васкулогенным образованиям [26, 27]. Поскольку микроциркуляция в опухолях в ряде случаев неоднородна (наличие инкорпорированных или кооптированных сосудов, ангиогенных, мозаичных сосудов и ВМ тубулярного типа и классического типа узорчатых матриц), терапевтические подходы, направленные исключительно на ангиогенез, могут быть неэффективны против высокоагрессивных опухолей, использующих различные стратегии обеспечения кровоснабжения.

Таким образом, в настоящее время к основным методам выявления ВМ относятся:

- гистохимическое окрашивание – PAS⁺, CD31/34⁻ [4];
- морфологическая идентификация – определение каналов, выстланных опухолевыми клетками, со специфическими депозитами ЕСМ. Каналы могут быть тубулярного типа [9] и классического типа узорчатых матриц [4];
- иммунофенотипическая характеристика – наличие выраженного мультипотентного фенотипа, характерного для стволовых клеток [28];
- физиологическая характеристика – злокачественные клетки, образующие каналы ВМ, обладают высоким инвазивным и метастатическим потенциалами [29].

ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА НА ФОРМИРОВАНИЕ СОСУДОВ ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ

Функциональная значимость каналов ВМ определяется их непрерывностью и анастомозом с нормальными сосудами, выстланными эндотелием, а также наличием эритроцитов в их просвете [30]. Однако исключительно ли злокачественные клетки участвуют в формировании псевдососудистого русла при ВМ? Строма опухоли включает множество различных клеток, каждая из которых вносит свой вклад в этот процесс. Она содержит эндотелиоциты, перициты, тромбоциты, опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF), опухолевые стволовые клетки (CSC) и опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) [31]. В совокупности эти клеточные популяции создают сложное микроокружение, которое поддерживает образование и функционирование ВМ, тем самым обеспечивая опухоль дополнительными путями кровоснабжения и способствуя ее агрессивному росту и метастазированию (рис. 4). Рассмотрим роль каждой из этих популяций клеток в формировании ВМ.

Опухолевые клетки привлекают макрофаги и перепрограммируют их, превращая в основной источник ангиогенных факторов [32]. TAM являются ключе-

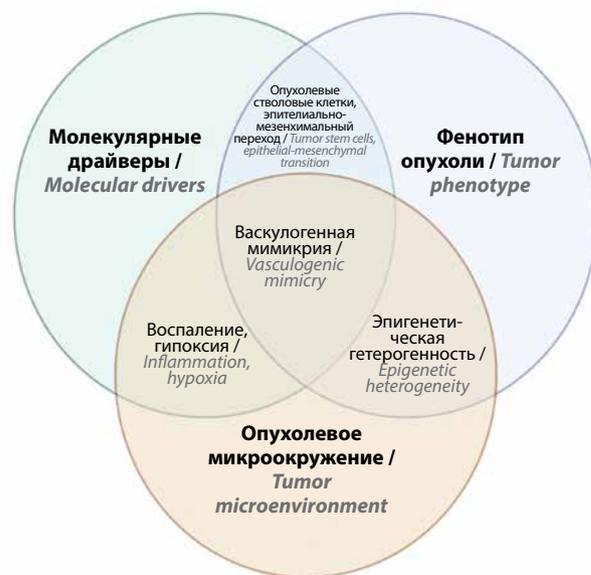


Рис. 4. Молекулярные регуляторы васкулогенной мимикрии. Васкулогенная мимикрия при онкологических заболеваниях активируется несколькими драйверами, связанными с фенотипическими особенностями опухолей, факторами и сигналами микроокружения

Fig. 4. Molecular regulators of vasculogenic mimicry. Vasculogenic mimicry in oncological diseases is activated by multiple drivers linked to the phenotypic characteristics of tumors, as well as microenvironmental factors and signaling pathways

выми эффекторами врожденного иммунного ответа и также выполняют вспомогательные функции в заживлении ран и ангиогенезе благодаря секреции цитокинов и ремоделированию ЕСМ. Однако традиционно считалось, что макрофаги не могут напрямую участвовать в формировании стенок сосудов. Вопреки этому представлению, F.Y. Barnett и соавт. выявили, что макрофаги способны структурно формировать примитивные сосуды ВМ как в нативных опухолях, так и в моделях ангиогенеза *in vivo*, что существенно расширяет наше понимание их функциональных возможностей [33]. Результаты исследования этих авторов продемонстрировали, что каналы, формируемые TAM, связаны с сосудистой системой. В образцах опухолей человека F.Y. Barnett и соавт. обнаружили сети CD163⁺-макрофагов, которые совпадали с PAS⁺-областями, характерными для ВМ. Согласно данным, полученным в ходе исследования, макрофаги способны экспрессировать маркеры CSC, такие как CD34, CD44 и CD133, что указывает на их потенциальную роль в поддержании стволовости и пластичности опухолевых клеток [33].

Для подтверждения роли макрофагов в формировании каналов внутри опухолей F.Y. Barnett и соавт. провели исследования на двух моделях меланомы. Сначала они проверили, что используемые клеточные линии меланомы не экспрессировали маркеры макрофагов CD11b или F4/80 *in vitro*. Затем клетки меланомы мыши B16/F10 и человека A375 были введены подкожно мышам C57BL/6J и бестимусным мышам

соответственно. В обеих моделях опухолей клетки, экспрессирующие маркеры макрофагов (CD11b, CD163 и F4/80), формировали сеть взаимосвязанных клеток в строме опухоли, что указывает на участие макрофагов в образовании структур VM. Эти сети также окрашивались эндотелиальными маркерами CD31 и лимфатическим маркером LYVE1. Чтобы проверить связь макрофагальных сетей с сосудистой системой, перед эвтаназией и эксплантацией опухолей исследователи ввели мышам через хвостовую вену флуоресцентный краситель декстран-родамин. Сеть опухолевых макрофагов заполнялась внутривенно введенным красителем, причем 61% перфузированного декстрана определялся на поверхности CD11b⁺-клеток и только 33% – на поверхности CD31⁺-клеток. Эти данные подтверждают, что макрофаги участвуют в формировании каналов, связанных с сосудистой системой опухолей [33], и не только играют роль в ремоделировании ECM, но и могут образовывать примитивные сосудистые структуры в условиях опухолевого микроокружения, внося вклад в возникновение VM.

Перепрограммированные TAM могут выделять большое количество ангиогенных факторов, таких как VEGF, который способствует формированию новых кровеносных сосудов. Они также секретируют матриксные металлопротеиназы (ММП), разрушающие ECM, способствуя ремоделированию тканей и образованию новых сосудов, необходимых для роста опухоли. Более того, TAM могут выделять провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и интерлейкин 6 (IL-6), которые усиливают воспаление и стимулируют пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, обуславливая возникновение VM и метастазирования. Таким образом, TAM не только поддерживают ангиогенез, но и играют большую роль в создании микроокружения, благоприятного для опухолевого роста и метастазирования. Структурное участие макрофагов в сосудистой мимикрии, вызванной гипоксией, может представлять новые терапевтические мишени для разработки лекарств и методов лечения.

Также в формировании VM большую роль играют CAF. Эти клетки способны выделять факторы роста опухоли, необходимые для васкуляризации через различные сигнальные пути в злокачественных опухолях, и участвуют в создании VM [34]. CAF происходят из местных фибробластов, прогениторных клеток, полученных из костного мозга, или являются продуктом трансдифференцировки эпителиальных и эндотелиальных клеток посредством, например, эпигенетических изменений [35]. Благодаря приобретенному секреторному фенотипу они играют главную роль в таких процессах, как EMT, ангиогенез и привлечение иммунных клеток. CAF секретируют TGF- β 1 и, таким образом, индуцируют EMT во многих карциномах. TGF β 1-опосредованная потеря адгезивных контактов увеличивает подвижность опухолевых клеток, что усиливает инвазию и метастазирование [36]. CAF опухолевой стромы

способствуют повышению внутриопухолевого интерстициального давления благодаря их способности сокращаться и оказывать давление на ECM, тем самым сжимая интерстициальное пространство. В конечном счете это приводит к снижению антиангиогенной терапевтической эффективности и образованию сосудов VM [37].

Результаты исследования J. Hutchenreuther и соавт. дают новое представление о перекрестном взаимодействии различных типов клеток в микроокружении опухоли и позволяют предположить, что CAF играют большую роль (которая ранее была недооценена) в процессе неоваскуляризации опухоли, опосредованной продукцией CCN2 (connective tissue growth factor). Авторы изучили сингенетическую модель метастазирования меланомы с использованием мышей C57BL/6 с нокаутом CCN2 в CAF и клеток мышечной меланомы B16-F10, чтобы выяснить, требуется ли экспрессия CCN2 в фибробластах для васкуляризации опухоли. Потеря CCN2 привела к снижению активации CAF и индуцированной опухолью неоваскуляризации, включая ухудшение VM и снижение экспрессии проангиогенных белков. Далее была исследована связь между экспрессией CCN2 и клиническими исходами в 46 образцах первичной меланомы пациентов. Обнаружено, что повышенная экспрессия CCN2 ассоциирована с неблагоприятным клиническим прогнозом и выраженной отрицательной корреляцией с выживаемостью без прогрессирования ($p < 0,06$) [34].

Васкуляризация опухоли, опосредованная CAF и CCN2, является важным, но не единственным механизмом, обеспечивающим выживание и прогрессию опухоли. Не менее значимую роль в этом процессе играют CSC, которые, согласно определению Американского онкологического общества (American Cancer Society), представляют собой особый тип клеток, способных к самообновлению и многократной дифференцировке. Несмотря на то что CSC составляют лишь небольшую долю общей массы опухоли, они играют ключевую роль в ее росте, устойчивости к терапии и развитии рецидивов, поддерживая гетерогенность опухоли и ее прогрессию.

Результаты недавних исследований показали, что CSC и эпителиально-эндотелиальный переход, который является подтипом EMT, способствуют ускоренному формированию VM. Они активизируют пластичность опухолевых клеток, ремоделируют ECM и соединяют структуры VM с кровеносными сосудами.

M. Bittner и соавт., а также E.A. Seftor и соавт. проанализировали дифференциально экспрессированные гены в высокоагрессивных и неагрессивных меланомах и выявили множество фенотипспецифических генов, характерных для клеток сосудов VM [38, 39]. В агрессивных меланомах, помимо генов, специфичных для клеток меланомы, обнаружены также гены, присущие эндотелиальным, эпителиальным, мышечным, почечным клеткам, различным типам клеток-предшественников, фибробластам и клеткам кровотока [38, 40].

В. Sun и соавт. исследовали структуру кровеносных сосудов у 169 пациенток с раком молочной железы и обнаружили, что в группе трижды негативного рака молочной железы было больше VM-положительных образцов, чем в группе люминального или HER2-положительного рака молочной железы (HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2) [41]. Результаты анализа профилей экспрессии генов у 587 пациенток с трижды негативным раком молочной железы продемонстрировали наличие специфичных маркеров стволовых клеток, например маркеров, характерных для мезенхимальных стволовых клеток, таких как эндоглин, BMP2, ITGAV, Thy-1 (CD90) и VCAM1. Также обнаружены ABCA8, ABCB1, PROCR, ALDH1, циркадный ген *PER1* [41].

Внеклеточный матрикс является важным структурным элементом опухолевых клеток. Он может изменяться под воздействием клеточных процессов и, в свою очередь, оказывать влияние на клеточную активность. Состав ECM регулирует приобретение фенотипа VM в CSC. При ранней опухолевой прогрессии CSC могут выделять большое количество ангиопоэтиновых факторов, таких как IGFBP1/2/3, MCP1, IL-8, эпидермальный фактор роста (EGF) и VEGF, которые стимулируют рост и самообновление CSC, запуская процесс VM. Разнообразные структуры коллагена в ECM оказывают влияние на поведение опухолевых клеток, связанное с васкулогенезом, а различные молекулы ECM, такие как COL4A1, JAG1 и THBS1, могут способствовать развитию VM [42].

Таким образом, гетерогенность опухолевого микроокружения, ECM и агрессивность физиологических условий способствуют формированию VM, ускоряя пластичность опухолевых клеток, ремоделируя архитектуру опухоли и способствуя соединению каналов VM с кровеносными сосудами организма. Такая неравномерная архитектура опухолевого сосудистого русла в сочетании с неравномерным направлением потока, турбулентностью и повышенным давлением делает сосудистое русло опухоли негерметичным, что затрудняет доставку терапевтических препаратов, вводимых через кровоток, к месту их действия.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Помимо разногласий относительно природы, определения и идентификации сосудистых структур VM, исследователи стремятся определить молекулярные механизмы этого процесса (рис. 5). Мультипотентный фенотип, лежащий в основе VM, поддерживается сложным взаимодействием сигнальных путей, которые обычно ограничены развитием или клеточной спецификой. В частности, ключевые гены, модулирующие VM, можно разделить на пути, связанные с сосудистой сигнализацией, эмбриональными и/или стволовыми клетками, а также гипоксией (табл. 1).

В большинстве исследований для выявления VM используется двойное окрашивание PAS⁺/CD31⁻ или PAS⁺/CD34⁻. В случае образцов с подтвержденной

Таблица 1. Молекулярные факторы и пути, вовлеченные в формирование васкулогенной мимикрии опухолевыми клетками

Table 1. Molecular factors and pathways involved in the formation of vasculogenic mimicry by tumor cells

Молекулярный маркер/ сигнальный путь Molecular marker/signal pathway	Тип злокачественного новообразования Type of malignant neoplasm	Источник Source
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Мелкоклеточный рак легкого, меланома кожи, карцинома шейки матки, колоректальный рак, рак яичников Small cell lung cancer, skin melanoma, cervical carcinoma, colorectal cancer, ovarian cancer	[2, 45, 46–48]
Кадгерин сосудистого эндотелия (VE-кадгерин) Vascular endothelial cadherin (VE-cadherin)	Мелкоклеточный рак легкого, меланома кожи, остеосаркома, трижды негативный рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточный рак пищевода Small cell lung cancer, skin melanoma, osteosarcoma, triple-negative breast cancer, prostate cancer, esophageal squamous cell carcinoma	[23, 26, 27, 48–54]
Рецептор 2 эфрина типа А (EphA2) Ephrin type-A receptor 2 (EphA2)	Меланома кожи, карцинома желчного пузыря, рак предстательной железы Skin melanoma, gallbladder carcinoma, prostate cancer	[44, 53, 55–57]
Матриксные металлопротеиназы (MMP) Matrix metalloproteinases (MMP)	Крупноклеточный рак легкого, меланома кожи, остеосаркома, печеночно-клеточная карцинома Large cell lung cancer, skin melanoma, osteosarcoma, hepatocellular carcinoma	[50, 55, 58–63]
Сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR PI3K/AKT/mTOR pathway	Карцинома желчного пузыря, меланома кожи, печеночно-клеточная карцинома Gallbladder carcinoma, skin melanoma, hepatocellular carcinoma	[44, 58, 62, 64]

Молекулярный маркер/ сигнальный путь Molecular marker/signal pathway	Тип злокачественного новообразования Type of malignant neoplasm	Источник Source
Фактор, индуцируемый гипоксией 1- α (HIF-1 α) Hypoxia inducible factor 1- α (HIF-1 α)	Аденокарцинома легкого, карцинома желчного пузыря, аденокарцинома желудка, печеночно-клеточная карцинома, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак пищевода Lung adenocarcinoma, gallbladder carcinoma, gastric adenocarcinoma, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, esophageal squamous cell carcinoma	[51, 65–71]
Сигнальный путь Notch-Nodal Notch-Nodal signaling pathway	Немелкоклеточный рак легкого, меланома кожи, рак молочной железы, аденокарцинома желудка Non-small cell lung cancer, skin melanoma, breast cancer, gastric adenocarcinoma	72–78]
STAT3	Колоректальный рак, аденокарцинома желудка Colorectal cancer, gastric adenocarcinoma	[67, 79, 80]
Twist1	Печеночно-клеточная карцинома Hepatocellular carcinoma	[52, 80]
DDAH1/ADMA/NO	Трижды негативный рак молочной железы Triple-negative breast cancer	[81]

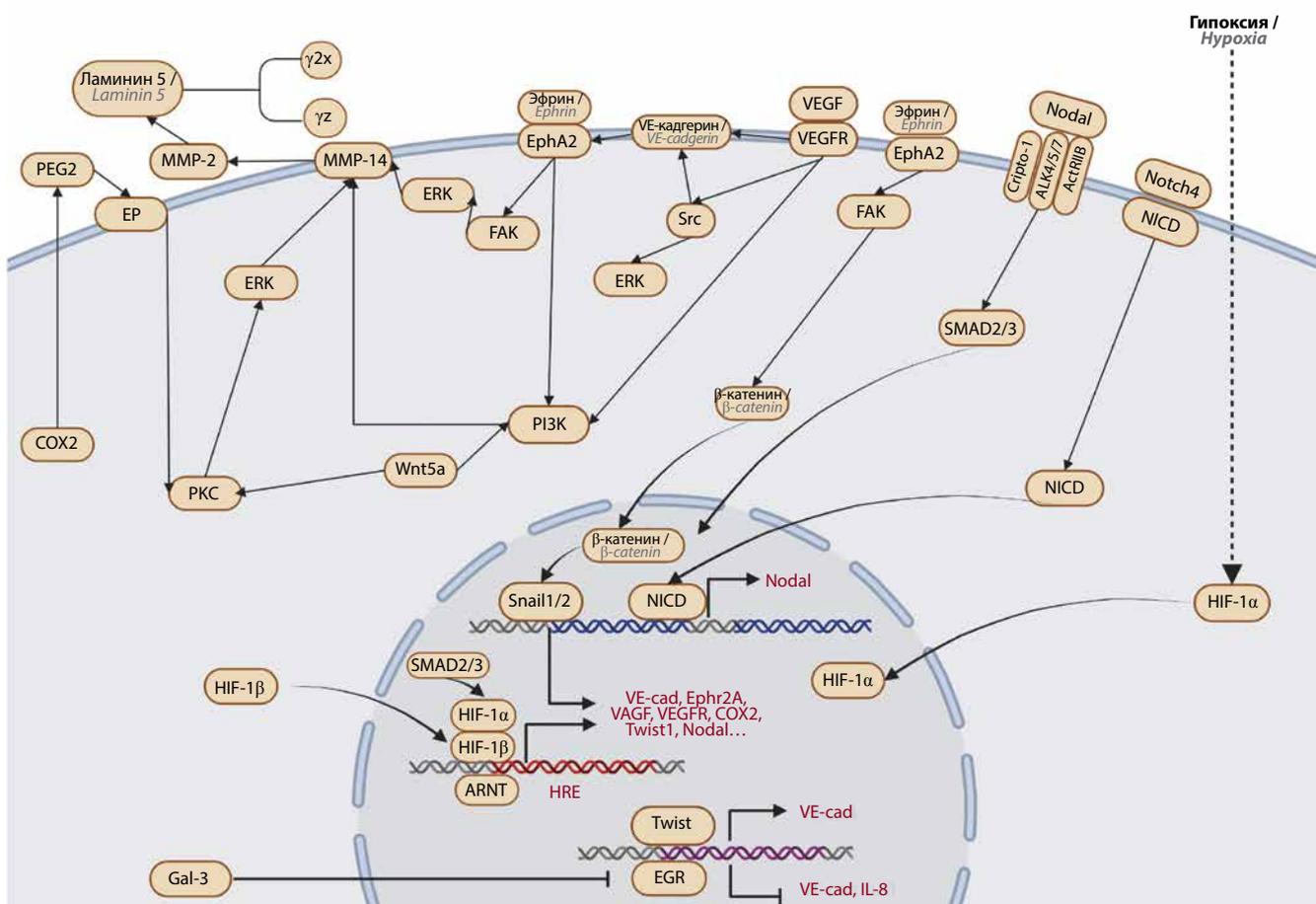


Рис. 5. Молекулярные пути, вовлеченные в формирование васкулогенной мимикрии. MMP-2 – матриксная металлопротеиназа 2; MMP-14 – матриксная металлопротеиназа 14; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов; HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией 1- α ; HIF-1 β – фактор, индуцируемый гипоксией 1- β ; IL- β – интерлейкин β ; FAK – киназа фокальной адгезии

Fig. 5. Molecular pathways involved in the formation of vasculogenic mimicry. MMP-2 – matrix metalloproteinase 2; MMP-14 – matrix metalloproteinase 14; PI3K – phosphoinositide-3-kinase; VEGF – vascular endothelial growth factor; VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor; HIF-1 α – hypoxia-induced factor 1- α ; HIF-1 β – hypoxia-induced factor 1- β ; IL- β – interleukin β ; FAK – focal adhesion kinase

BM проводится морфологическая идентификация полых структур, которые затем соотносятся с различными молекулярными маркерами [43, 44].

A. Valdivia и соавт., используя критерии для истинных структур BM (PAS⁺/CD31⁻ или PAS⁺/CD34⁻ и наличие просвета) для исследований *in vivo* и *in vitro*, отобрали 93 статьи, соответствующие им, и предложили механизм BM на основе молекулярных путей [47]. Авторы обнаружили, что сигнальные пути BM могут быть разделены на 4 группы:

- молекулярный путь PI3K-АКТ;
- MMP и компоненты ECM;
- сигнальные пути ангиогенеза;
- другие сигнальные пути.

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И КОМПОНЕНТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ

Матриксные металлопротеиназы – семейство цинкзависимых эндопептидаз, ремоделирующих ECM. Ремоделирование ECM имеет большое значение, поскольку оно связано с эмбриональным развитием, ангиогенезом, восстановлением и обновлением тканей [82]. MMP также играют ключевую роль в инвазии опухоли, метастазировании и формировании BM. Они считаются основными протеолитическими ферментами в этом процессе. Экспрессия высокого уровня MMP является одной из важнейших предпосылок образования BM.

Злокачественные клетки экспрессируют высокий уровень различных типов MMP, а также 5 γ 2-цепи ламинина, способствующие формированию BM. Результаты исследования E.A. Seftor и соавт. продемонстрировали, что эти компоненты колокализировались с развивающимися узорчатыми сетями, а таргетное воздействие с помощью антител против MMP-2 или MT1-MMP (MMP-14) ингибировало формирование этих сетей [61].

N. Sharma и соавт. протестировали клеточные линии рака предстательной железы крысы Даннинга (Dunning rat prostate tumor R3327) и человека, состоящие из эпителиальных (DU-145) и фибробластических (HMEC-1) субпопуляций, для определения способности экспрессировать эндотелий-ассоциированные гены, включая ламинин и α 6/ β 1-ламининсвязывающий интегрин. Целью исследования было оценить потенциал формирования трубчатых сетей в трехмерных культурах. В ходе работы также сделано морфологическое описание трубчатых каналов и определена их способность проводить жидкости. Мечение зеленым флуоресцентным белком простатических клональных субпопуляций позволило выявить уникальное кооперативное взаимодействие эпителиальных и фибробластических опухолевых клеток в процессе формирования перфузируемых васкулогенных сетей. Хотя данные клеточные линии экспрессировали различные сосудистые маркеры, сформированные ими каналы были также

обнаружены *in vivo* и в некоторых случаях располагались в непосредственной близости от обычных сосудов, выстланных эндотелием [83].

A.K. Sood и соавт. обнаружили связь между BM и экспрессией MMP-1, -2, -9 и -14 в образцах рака яичников. Полученные результаты показали, что клетки инвазивного рака яичников способны формировать узорчатые сети с образованием сплошных и полых матричных каналов при выращивании в трехмерных культурах, даже в отсутствие эндотелиальных клеток или фибробластов. Напротив, нормальные эпителиоциты не смогли образовать подобные каналы. Результаты иммуногистохимического анализа продемонстрировали дискретную локализацию MMP в этих сетях, а обработка ингибиторами MMP привела к подавлению их формирования [63]. A.K. Sood и соавт. сообщили о связи между формированием BM и экспрессией ламинина 5.

Y. Li и соавт. изучили механизмы, определяющие формирование васкулогенных структур в крупноклеточном раке легкого. В ходе своего исследования они обнаружили, что фрагменты ламинина 5, разрушенные MMP-2, способствуют образованию трубчатых структур клеточными линиями H460 и H661 в трехмерных культурах. Однако транзиторная апрегуляция MMP-13 и обработка рекомбинантным белком MMP-13 препятствовали формированию трубчатых структур клетками H460 в 3D-культуре. Обработка клеток фрагментами ламинина 5, разрушенными MMP-2, стимулировала экспрессию EGFR и F-актина, в то время как фрагменты ламинина 5, разрушенные MMP-13, снижали экспрессию EGFR/F-актина и нарушали формирование васкулогенных структур. Исследователи сделали вывод, что экспрессия MMP-13 отрицательно коррелирует с формированием васкулогенных структур, а MMP-2, напротив, способствует образованию трубок в тканях и ксенотрансплантатах крупноклеточного рака легкого [59].

УЧАСТИЕ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ PI3K/АКТ/MTOR В ФОРМИРОВАНИИ ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ

Сигнальный путь PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/АКТ/mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) является важнейшим внутриклеточным механизмом, участвующим в регуляции клеточной выживаемости, роста, дифференцировки, метаболизма и перестройки цитоскелета в ответ на внешние стимулы. Эти стимулы включают активацию рецепторных тирозинкиназ (RTK), факторов роста и рецепторов, связанных с G-белками. Гиперактивация сигнального каскада PI3K является одним из наиболее частых явлений, наблюдаемых в опухолях человека. Высокая частота встречаемости изменений PI3K-пути при злокачественных новообразованиях привела к резкому увеличению числа ингибиторов PI3K, а также определению его значимости в других областях фундаментальной онкологии [84].

В исследовании A.R. Hess и соавт. впервые показано участие сигнального пути PI3K-АКТ в ВМ. Впоследствии эти авторы представили доказательства роли киназы фокальной адгезии (ФАК) – восходящего компонента пути PI3K и важной составляющей сигнального пути интегринов. Результаты двух связанных исследований показали, что сигнальные пути интегринов, ФАК и PI3K-АКТ также вовлечены в процесс ВМ [58, 64].

В своем первом исследовании A.R. Hess и соавт. изучили ключевые молекулярные механизмы, лежащие в основе ВМ в агрессивных кожных и увеальных меланомах человека. Полученные данные свидетельствуют о том, что PI3K является важным регулятором ВМ и специфически влияет на активность MT1-MMP и MMP-2, критически важных для формирования васкулогенных сетей. С помощью специфических ингибиторов PI3K исследователям удалось подавить ВМ меланомы, что сопровождалось снижением активности MMP-2 и MT1-MMP. Кроме того, ингибирование PI3K блокировало расщепление 5 γ 2-цепи ламинина, что привело к снижению уровней фрагментов γ 2' и γ 2x. В совокупности полученные данные указывают на то, что PI3K является важным регулятором ВМ меланомы, непосредственно влияющим на кооперативные взаимодействия MMP-2, MT1-MMP и 5 γ 2-цепи ламинина, ремоделируя микроокружение опухолевых клеток. PI3K может представлять собой отличную мишень сигнального каскада, лежащего в основе ВМ [58].

Во втором исследовании A.R. Hess и соавт. сконцентрировали свое внимание на ФАК – цитоплазматической тирозинкиназе, необходимой для многих клеточных процессов, включая выживание, инвазию и миграцию клеток. Авторы обнаружили, что ФАК фосфорилирована по ключевым тирозиновым остаткам Tyr397 и Tyr576 только в агрессивных клетках увеальной и кожной меланомы, что коррелирует с их повышенной инвазией, миграцией и пластичностью ВМ. В ходе изучения функциональной роли ФАК в агрессивной меланоме выявлено, что нарушение путей передачи сигнала, опосредованных ФАК путем экспрессии некиназы, связанной с ней (FRNK), приводит к снижению инвазии, миграции и ингибированию ВМ клеток меланомы [64].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ АНГИОГЕНЕЗА И ИХ СВЯЗЬ С ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИЕЙ

Результатом как ВМ, так и ангиогенеза является образование трубчатых структур, проводящих жидкость, поэтому логично предположить, что у них есть общие сигнальные пути. К сосудисто-ассоциированным генам, вовлеченным в ВМ, относится VE-кадгерин – гликопротеин, принадлежащий к семейству кадгеринов, который образует трансмембранные структуры и обеспечивает гомотипические взаимодействия между клетками. Он считается специфичным для сосудистого эндотелия и играет решающую роль в васкулогенных процессах.

Примечательно, что VE-кадгерин обнаруживают не только в агрессивных, но и в неагрессивных клетках меланомы, и его подавление приводит к блокировке ВМ [85]. Этот гликопротеин влияет на активность EphA2, способствуя его фосфорилированию при взаимодействии с лигандом эфрина A1 (Ephrin-A1), связанным с мембраной [56, 85].

Фосфорилированный EphA2 впоследствии активирует PI3K, повышает экспрессию MMP-14 и активирует MMP-2. Как MMP-14, так и MMP-2 способствуют расщеплению 5 γ 2-цепи ламинина на промигрирующие фрагменты γ 2' и γ 2x, которые, в свою очередь, стимулируют миграцию, инвазию и ВМ в клетках меланомы [61]. Кроме того, экспрессия и активность VE-кадгерина усиливаются при связывании его промотора с транскрипционным фактором Twist1, а снижение экспрессии Twist1 приводит к уменьшению экспрессии VE-кадгерина, MMP-2 и MMP-9 и формированию ВМ в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека [80]. В. Sun и соавт. в своей работе использовали эту карциному в качестве модели для изучения роли Twist1 в процессе формирования ВМ. Они обнаружили, что Twist1 сверхэкспрессируется в образцах опухолей и клеточных линиях гепатоцеллюлярной карциномы человека, причем данный фактор часто присутствует в ВМ-положительных образцах (в 72% случаев). Результаты анализа клинических и патологоанатомических данных показали, что наличие ядерной экспрессии Twist1 и ВМ ассоциировано с более низкими показателями выживаемости пациентов по сравнению с теми, у кого эта экспрессия отсутствует. Исследователи выявили, что повышенная экспрессия Twist1 значительно усиливает подвижность клеток, их инвазивные свойства и формирование ВМ в клетках HepG2. Напротив, снижение экспрессии Twist1 существенно уменьшает миграцию, инвазивность и способность к образованию ВМ в клетках Bel7402 [80].

Одним из наиболее хорошо охарактеризованных ангиогенных факторов, участвующих как в физиологическом, так и в патологическом образовании кровеносных сосудов, является VEGF-A – представитель семейства 5 ангиогенных факторов роста, который играет важнейшую роль в опухолевом ангиогенезе, рекрутируя и стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток в аваскулярных областях быстрорастущих опухолей [86].

Установлено, что этот фактор имеет большое значение в опухолевом ангиогенезе и потенциально может участвовать в формировании ВМ. VEGF-A способен секретироваться опухолевыми клетками и фибробластами и является мощным эндотелийспецифическим митогеном [87]. Действительно, результаты ряда исследований демонстрируют, что ВМ является ключевым процессом, который позволяет опухоли поддерживать собственное кровоснабжение и расти даже в присутствии антиангиогенной терапии. Данные, полученные J.Y. Wang и соавт., показывают пластичность

агрессивных клеток карциномы яичников человека и ставят под сомнение фундаментальное значение их способности формировать ВМ *in vitro* под действием VEGF-A. Исследователи установили, что путь VEGF-A/EphA2/MMP является основным путем формирования ВМ, и VEGF-A играет большую роль не напрямую, а опосредованно. Результаты были получены с помощью тестов *in vitro*, проведенных на 3D-культурах и клинических образцах, для которых проведено иммуногистохимическое исследование. По мнению авторов, стратегии воздействия на ВМ при раке яичников включают анти-VEGF-A-терапию, нокаут гена EphA2 и использование антител против человеческих MMP, если опухоль является ВМ-положительной. Эта стратегия может иметь большое значение для разработки эффективной терапии против ангиогенеза в опухоли [88].

VEGFR1 и VEGFR2 связывают VEGF-A аутокринным или паракринным образом и проявляют различные сигнальные способности. VEGFR1 опосредует VEGF-A-индуцированную ВМ в клетках меланомы, поэтому сделано предположение, что ВМ опосредуется через синергетическую трансдукцию VEGF-A/VEGFR1/PI3K/PKC α и интегриновых сигнальных путей [89].

N.Y. Frank и соавт. обнаружили субпопуляцию клеток меланомы, известных как ABCB5⁺-опухоль-иницирующие клетки, которые в значительной степени экспрессируют VEGFR1. Они также выявили, что сигнализация, опосредованная VEGFR1, имеет ключевое значение для ВМ, производства ламинина и ускоренного роста опухоли [90].

Многие исследователи сообщают, что сигнальные пути ангиогенеза играют определенную роль в ВМ, при этом отмечается корреляция между наличием ВМ и экспрессией VEGF или PDGFR β в опухолевой ткани [40].

Взаимосвязь ВМ и ангиогенеза остается предметом споров. VEGF может опосредованно влиять на процессы ВМ, однако некоторые исследователи указывают на то, что антиангиогенная терапия, в том числе с использованием ингибиторов VEGF или его рецепторов, не оказывает значительного влияния на ВМ [91, 92]. Очевидно, что отсутствие консенсуса по критериям для описания ВМ может объяснить, почему роль проангиогенных факторов в образовании ВМ остается неясной.

РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ФОРМИРОВАНИИ ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ

Сигнальный путь Nodal-Notch является важным регулятором эмбриональной плюрипотентности человека и эмбрионального развития позвоночных [93]. Nodal – это фактор роста из суперсемейства TGF- β , который связывает Cripto-1 и активирует рецепторы активиноподобной киназы I и II типов (ALK4/5/7

и ActR1IB соответственно), которые впоследствии распространяют каноническую сигнализацию через Smad2/3. Показано, что этот эмбриональный путь играет большую роль в опухолевой прогрессии и агрессивном поведении опухолевых клеток, включая ВМ [73, 94]. Воздействие на клетки агрессивной меланомы антителом против Nodal, блокирующим их функции, приводит к снижению способности этих клеток участвовать в ВМ. Это свидетельствует о том, что Nodal является важным регулятором пластичности опухолевых клеток и их перехода в эндотелиальноподобный фенотип, характерный для ВМ [73, 74].

Результаты исследования W. Gong и соавт. продемонстрировали, что гиперэкспрессия Nodal способствует формированию ВМ клетками рака молочной железы *in vitro* и *in vivo*, тогда как нокаут экспрессии Nodal сдерживает формирование ВМ. Кроме того, Nodal индуцировал EMT и повышал экспрессию Slug, Snail и c-Myc. Исследователи обнаружили, что блокирование пути Smad2/3 с помощью введения ингибитора SB431542 подавляет формирование ВМ в клеточных линиях и ксенотрансплантатах рака молочной железы. В целом Nodal-сигнализация через путь Smad2/3 повышает регуляцию Slug, Snail и c-Myc, вызывая EMT и способствуя тем самым формированию ВМ. Результаты исследования W. Gong и соавт. позволяют предположить, что сигнальный путь Nodal может служить терапевтической мишенью для ингибирования формирования ВМ и улучшения прогноза у больных раком молочной железы [76].

Подобно Nodal, Notch необходим для эмбрионального развития. Известно, что 4 трансмембранных рецептора Notch, связанных с 5 лигандами, играют большую роль в процессе эмбриогенеза позвоночных. Данные, полученные L. Strizzi и соавт., указывают на молекулярное взаимодействие Nodal и Notch. Сигнализация Nodal инициируется через серию протеолитических расщеплений, в результате которых высвобождается внутриклеточный домен Notch – NICD. Затем NICD транслоцируется в ядро, активируя транскрипцию Nodal [74]. В соответствии с этим совместная экспрессия Nodal и Notch4 необходима для пролиферации и выживания опухолевых клеток. Результаты исследования, полученные L. Strizzi и соавт., продемонстрировали, что подавление Notch4 приводит к снижению уровней VE-кадгерина и блокирует васкулогенез, зависящий от Nodal. Это подчеркивает возможную ключевую роль сигнального пути Notch4-Nodal в образовании васкулогенных сетей [75]. Кроме того, недавно полученные данные указывают на то, что в гепатоцелюлярной карциноме экспрессия Notch1 коррелирует с ВМ через механизм EMT, а в случае рака желудка – с увеличением секреции VEGF [77, 95]. К тому же блокирование Notch3 снижает как опухолевый рост, так и ВМ в стволовых клетках меланомы, что демонстрирует большую роль Notch3 в ангиогенезе опухолей [77, 78].

РОЛЬ ФАКТОРОВ, ИНДУЦИРУЕМЫХ ГИПОКСИЕЙ, В ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ

Гипоксия, характеризующаяся недостаточным уровнем кислорода, является общим признаком большинства опухолей. При прогрессии опухоли локальная гипоксия различной степени может стимулировать агрессивное поведение, инвазию и метастазирование злокачественных клеток, а также способствовать развитию ангиогенеза, ЕМТ, нестабильности генома, устойчивости к апоптозу и поддерживать и увеличивать количество CSC [96, 97].

Гипоксия участвует в формировании ВМ через несколько сигнальных путей и является наиболее мощным фактором, влияющим на образование псевдососудов. Снижение уровня кислорода подавляет деградацию HIF-1 α и HIF-2 α , что способствует их стабилизации. Это позволяет им мигрировать в ядро, где они связываются с элементами ответа на гипоксию (hypoxia response elements, HRE) в промоторах и энхансерах эффекторных генов [98].

Под элементами ответа на гипоксию подразумеваются множество факторов, такие как VEGF, VEGFR, EphA2, Twist, COX-2 и Nodal, индукторы ЕМТ и гены, ассоциированные со стволовыми клетками [96, 99].

Показано, что гипоксия индуцирует ВМ в карциноме молочной железы [100], гепатоцеллюлярной карциноме [101], саркоме Юинга [16] и меланоме [102].

В искусственно созданных гипоксических условиях, вызванных пережатием бедренной артерии у мыши, образование каналов ВМ в трансплантатах меланомы ускорилось [103].

Результаты исследования D.F. Quail и соавт. показали, что гипоксия может как напрямую воздействовать посредством связывания HIF-1 α /HRE на экспрессию генов VEGF-A, VEGFR, Twist, Nodal, EphA2 и COX-2, так и косвенно влиять на уровень VE-кадгерина и тканевого фактора (tissue factor, TF) через активацию белков-посредников. Гипоксия также способна изменять экспрессию генов, реагирующих на Notch, в частности, она стабилизирует белок NICD (Notch intracellular domain), который взаимодействует с HIF-1 α и активирует гены с промоторами, чувствительными к Notch, включая Nodal [104]. Считается, что это неклассическое взаимодействие между путями HIF-1 α и Notch способствует развитию недифференцированных клеточных состояний, что дополнительно подчеркивает потенциальные механизмы пластичности опухолевых клеток, связанные с ВМ.

Таким образом, гипоксия стимулирует опухоль к созданию ВМ, что помогает ей обойти недостаток кислорода и ресурсов в окружающей ткани. Этот процесс является одним из ключевых механизмов адаптации опухоли к условиям гипоксии и содействует ее прогрессии и инвазивному росту. Терапия, направленная на молекулярные механизмы ВМ в условиях

гипоксии, может включать использование ингибиторов HIF-1 или молекул, которые блокируют сигнальные пути, связанные с ЕМТ.

ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-2 И ЕЕ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ВАСКУЛОГЕННОЙ МИМИКРИИ

Циклооксигеназа-2 (COX-2) является важным ферментом, участвующим в производстве простагландина E2. Показано, что она усиливает экспрессию VEGF в опухолях через активацию протеинкиназы C (PKC) в случаях немелкоклеточного рака легкого [105]. W.K.K. Wu и соавт. изучили инвазию, метастазирование и пролиферацию опухолевых клеток, опосредованных связыванием PGE2 с его рецепторами EP1, EP2, EP3, EP4 и запуском через PKC сигнальных путей EGFR и ERK1/2 [106]. Результаты исследования G.D. Basu и соавт. показали, что гиперэкспрессия COX-2 в клетках рака молочной железы значительно увеличивает образование сосудистых структур, в то время как низкий уровень COX-2 не оказывает такого влияния. Эти данные подчеркивают роль COX-2 в ВМ. Кроме того, сигнальный путь COX-2/PGE2/EP3 регулирует экспрессию MMP-2, что также содействует образованию васкулогенных структур [107].

X. Rong и соавт. обнаружили, что как макрофаги M2, так и сигнальный путь PEG2/EP1/PKC участвуют в процессе формирования ВМ, активируя COX-2 [108].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в изучении молекулярных путей и гистологических подтипов ВМ подчеркивают важность этого феномена в клинической практике. Его роль в диагностике и прогнозировании прогрессии опухолей становится все более значимой. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что ВМ очень важна для метастазирования и прогрессирования опухолей. Этот процесс позволяет опухолям обходить ограничения ангиогенеза и создавать собственные васкулярные структуры, что является ключевым механизмом адаптации к гипоксии и обеспечивает доступ к кислороду и питательным веществам.

Изучение ВМ имеет большое значение для разработки новых стратегий лечения онкологических заболеваний. Терапия, направленная на молекулярные механизмы этого процесса, может стать многообещающим подходом для подавления роста опухолей и предотвращения их распространения. Дальнейшие исследования в этой области помогут расширить знания о молекулярных механизмах ВМ и способствовать разработке инновационных терапевтических подходов, нацеленных на блокирование данного процесса. Это позволит улучшить результаты лечения пациентов и повысить показатели выживаемости.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Kuczynski E.A., Vermeulen P.B., Pezzella F. et al. Vessel co-option in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(8):469–93. DOI: 10.1038/s41571-019-0181-9
- Jiang X., Wang J., Deng X. et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):1–19. DOI: 10.1186/s13046-020-01709-5
- Pinto M.P., Sotomayor P., Carrasco-Avino G. et al. Escaping anti-angiogenic therapy: strategies employed by cancer cells. *Int J Mol Sci* 2016;17(9):1–20. DOI: 10.3390/ijms17091489
- Maniotis A.J., Folberg R., Hess A. et al. Vascular channel formation by human melanoma cells *in vivo* and *in vitro*: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 1999;155(3):739–52. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5
- Damsky C.H., Fisher S.J. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1998;10(5):660–6. DOI: 10.1016/S0955-0674(98)80043-4
- Kučera T., Strilić B., Regener K. et al. Ancestral vascular lumen formation via basal cell surfaces. *PLoS One* 2009;4(1):e4132. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0004132
- Racordon D., Valdivia A., Mingo G. et al. Structural and functional identification of vasculogenic mimicry *in vitro*. *Sci Rep* 2017;7(1):1–12. DOI: 10.1038/s41598-017-07622-w
- Paulis Y.W.J., Soetekouw P.M.M.B., Verheul H.M.W. et al. Signalling pathways in vasculogenic mimicry. *Biochim Biophys Acta* 2010;1806(1):18–28. DOI: 10.1016/J.BBCAN.2010.01.001
- El Hallani S., Boisselier B., Peglion F. et al. A new alternative mechanism in glioblastoma vascularization: tubular vasculogenic mimicry. *Brain* 2010;133(Pt 4):973. DOI: 10.1093/BRAIN/AWQ044
- Wang W., Lin P., Han C. et al. Vasculogenic mimicry contributes to lymph node metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29(1):60. DOI: 10.1186/1756-9966-29-60/TABLES/4
- Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E. et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2006;445(7123):111–5. DOI: 10.1038/nature05384
- Ponti D., Costa A., Zaffaroni N. et al. Isolation and *in vitro* propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res* 2005;65(13):5506–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0626
- Liu Z., Li Y., Zhao W. et al. Demonstration of vasculogenic mimicry in astrocytomas and effects of Endostar on U251 cell. *Pathol Res Pract* 2011;207(10):645–51. DOI: 10.1016/J.PRP.2011.07.012
- Gao Y., Zhao X.L., Gu Q. et al. Correlation of vasculogenic mimicry with clinicopathologic features and prognosis of ovarian carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2009;38(9):585–9. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2009.09.003
- Lim D., Do Y., Kwon B.S. et al. Angiogenesis and vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer. *BMB Rep* 2020;53(6):291. DOI: 10.5483/BMBREP.2020.53.6.060
- Van Der Schaft D.W.J., Hillen F., Pauwels P. et al. Tumor cell plasticity in Ewing sarcoma, an alternative circulatory system stimulated by hypoxia. *Cancer Res* 2005;65(24):11520–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2468
- Cesca K., Oliveira E.M. Confocal laser microscopy for VM analysis with DAPI and phalloidin staining. *Methods Mol Biol* 2022;2514:153–61. DOI: 10.1007/978-1-0716-2403-6_15
- De Andrade Peixoto M., Marques dos Reis E., Marques Porto L. Cancer cell spheroids as a 3D model for exploring the pathobiology of vasculogenic mimicry. *Methods Mol Biol* 2022;2514:45–51. DOI: 10.1007/978-1-0716-2403-6_5
- Kobayashi H., Shirakawa K., Kawamoto S. et al. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin in an inflammatory breast cancer xenograft with vasculogenic mimicry predicted by the contrast-enhanced dynamic MRI with the macromolecular contrast agent G6-(1B4M-Gd) 256. *Cancer Res* 2002;62(3):860–6.
- Chen L., Zhang S., Li X. et al. A pilot study of vasculogenic mimicry immunohistochemical expression in intraocular melanoma model. *Oncol Rep* 2009;21(4):989–94. DOI: 10.3892/OR_00000313/HTML
- Zhang S., Zhang D., Wang Y. et al. Morphologic research of microcirculation patterns in human and animal melanoma. *Med Oncol* 2005;23(3):403–9. DOI: 10.1385/MO:23:3:403
- Angara K., Borin T.F., Arbab A.S. Vascular mimicry: a novel neovascularization mechanism driving anti-angiogenic therapy (AAT) resistance in glioblastoma. *Transl Oncol* 2017;10(4):650–60. DOI: 10.1016/j.tranon.2017.04.007
- Delgado-Bellido D., Serrano-Saenz S., Fernández-Cortés M. et al. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non-vascular VE-cadherin. *Mol Cancer* 2017;16(1):1–14. DOI: 10.1186/S12943-017-0631-X
- Clemente M., Pérez-Alenza M.D., Illera J.C. et al. Histological, immunohistological, and ultrastructural description of vasculogenic mimicry in canine mammary cancer. *Vet Pathol* 2010;47(2):265–74. DOI: 10.1177/0300985809353167
- Folberg R., Maniotis A.J. Vasculogenic mimicry. *APMIS* 2004;112(7–8):508–25. DOI: 10.1111/J.1600-0463.2004.APM11207-0810.X
- Hendrix M.J.C., Seftor E.A., Hess A.R. et al. Vasculogenic mimicry and tumour-cell plasticity: lessons from melanoma. *Nat Rev Cancer* 2003;3(6):411–21. DOI: 10.1038/nrc1092
- Hendrix M.J.C., Seftor E.A., Kirschmann D.A. et al. Remodeling of the microenvironment by aggressive melanoma tumor cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003;995:151–61. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03218.x
- Kirschmann D.A., Seftor E.A., Hardy K.M. et al. Molecular pathways: vasculogenic mimicry in tumor cells: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2012;18(10):2726–32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3237
- Sun B., Zhang S., Zhao X. et al. Vasculogenic mimicry is associated with poor survival in patients with mesothelial sarcomas and alveolar rhabdomyosarcomas. *Int J Oncol* 2004;25(6):1609–14. DOI: 10.3892/IJO.25.6.1609/HTML
- McDonald D.M., Munn L., Jain R.K. Vasculogenic mimicry: how convincing, how novel, and how significant? *Am J Pathol* 2000;156(2):383. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64740-2
- Huijbers E.J.M., Van Beijnum J.R., Thijssen V.L. et al. Role of the tumor stroma in resistance to anti-angiogenic therapy. *Drug Resist Updat* 2016;25:26–37. DOI: 10.1016/J.DRUP.2016.02.002
- Riabov V., Gudima A., Wang N. et al. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. *Front Physiol* 2014;5:75. DOI: 10.3389/FPHYS.2014.00075
- Barnett F.H., Rosenfeld M., Wood M. et al. Macrophages form functional vascular mimicry channels *in vivo*. *Sci Rep* 2016;6:36659. DOI: 10.1038/SREP36659
- Hutchenreuther J., Vincent K., Norley C.R. et al. Activation of cancer-associated fibroblasts is required for tumor neovascularization in a murine model of melanoma. *Matrix Biol* 2018;74:52–61. DOI: 10.1016/J.MATBIO.2018.06.003
- Anderberg C., Pietras K. On the origin of cancer-associated fibroblasts. *Cell Cycle* 2009;8(10):1461–5. DOI: 10.4161/CC.8.10.8557
- Yu Y., Xiao C.H., Tan L.D. et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- β signalling. *Br J Cancer* 2014;110(3):724–32. DOI: 10.1038/BJC.2013.768
- Heldin C.H., Rubin K., Pietras K. et al. High interstitial fluid pressure – an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):806–13. DOI: 10.1038/nrc1456
- Bittner M., Meltzer P., Chen Y. et al. Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling. *Nature* 2000;406(6795):536–40. DOI: 10.1038/35020115

39. Seftor E.A., Meltzer P.S., Schatteman G.C. et al. Expression of multiple molecular phenotypes by aggressive melanoma tumor cells: role in vasculogenic mimicry. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(1):17–27. DOI: 10.1016/S1040-8428(01)00199-8
40. Seftor E.A., Meltzer P.S., Kirschmann D.A. et al. Molecular determinants of human uveal melanoma invasion and metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2002;19(3):233–46. DOI: 10.1023/A:1015591624171
41. Sun B., Zhang D., Zhao N. et al. Epithelial-to-endothelial transition and cancer stem cells: two cornerstones of vasculogenic mimicry in malignant tumors. *Oncotarget* 2017;8(18):30502. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.8461
42. Velez D.O., Tsui B., Goshia T. et al. 3D collagen architecture induces a conserved migratory and transcriptional response linked to vasculogenic mimicry. *Nature Commun* 2017;8(1):1–12. DOI: 10.1038/s41467-017-01556-7
43. Li M., Gu Y., Zhang Z. et al. Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of gastric adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2009;16(2):259–66. DOI: 10.1007/S12253-009-9220-7
44. Lu X.S., Sun W., Ge C.Y. et al. Contribution of the PI3K/MMPs/Ln-5γ2 and EphA2/FAK/Paxillin signaling pathways to tumor growth and vasculogenic mimicry of gallbladder carcinomas. *Int J Oncol* 2013;42(6):2103–115. DOI: 10.3892/IJO.2013.1897/HTML
45. Liu X., He H., Zhang F. et al. m6A methylated EphA2 and VEGFA through IGF2BP2/3 regulation promotes vasculogenic mimicry in colorectal cancer via PI3K/AKT and ERK1/2 signaling. *Cell Death Dis* 2022;13(5):483. DOI: 10.1038/S41419-022-04950-2
46. Schnegg C.I., Yang M.H., Ghosh S.K. et al. Induction of vasculogenic mimicry overrides VEGF-A silencing and enriches stem-like cancer cells in melanoma. *Cancer Res* 2015;75(8):1682–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1855/651621/AM/INDUCTION-OF-VASCULOGENIC-MIMICRY-OVERRIDES-VEGF-A
47. Valdivia A., Mingo G., Aldana V. et al. Fact or fiction, it is time for a verdict on vasculogenic mimicry? *Front Oncol* 2019;9:680. DOI: 10.3389/fonc.2019.00680
48. Williamson S.C., Metcalf R.L., Trapani F. et al. Vasculogenic mimicry in small cell lung cancer. *Nat Commun* 2016;7(1):1–14. DOI: 10.1038/ncomms13322
49. Liu T.J., Sun B.C., Zhao X.L. et al. CD133+ cells with cancer stem cell characteristics associates with vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer. *Oncogene* 2013;32(5):544–53. DOI: 10.1038/ONC.2012.85
50. Ren K., Yao N., Wang G. et al. Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of human osteosarcoma. *Hum Pathol* 2014;45(10):2120–9. DOI: 10.1016/J.HUMPATH.2014.06.013
51. Tang N.N., Zhu H., Zhang H.J. et al. HIF-1α induces VE-cadherin expression and modulates vasculogenic mimicry in esophageal carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):17894–904. DOI: 10.3748/WJG.V20.I47.17894
52. Xiao T., Zhong W., Zhao J. et al. Polyphyllin I suppresses the formation of vasculogenic mimicry via Twist1/VE-cadherin pathway. *Cell Death Dis* 2018;9(9):906. DOI: 10.1038/S41419-018-0902-5
53. Yeo C., Lee H.J., Lee E.O. Serum promotes vasculogenic mimicry through the EphA2/VE-cadherin/AKT pathway in PC-3 human prostate cancer cells. *Life Sci* 2019;221:267–73. DOI: 10.1016/J.LFS.2019.02.043
54. Zhao N., Sun B.C., Sun T. et al. Hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation via VE-cadherin regulation by Bcl-2. *Med Oncol* 2012;29(5):3599–607. DOI: 10.1007/S12032-012-0245-5
55. Chen L.X., He Y.J., Zhao S.Z. et al. Inhibition of tumor growth and vasculogenic mimicry by curcumin through down-regulation of the EphA2/PI3K/MMP pathway in a murine choroidal melanoma model. *Cancer Biol Ther* 2011;11(2):229–35. DOI: 10.4161/CBT.11.2.13842
56. Hess A.R., Margaryan N.V., Seftor E.A. et al. Deciphering the signaling events that promote melanoma tumor cell vasculogenic mimicry and their link to embryonic vasculogenesis: role of the Eph receptors. *Dev Dyn* 2007;236(12):3283–96. DOI: 10.1002/DVDY.21190
57. Margaryan N.V., Strizzi L., Abbott D.E. et al. EphA2 as a promoter of melanoma tumorigenicity. *Cancer Biol Ther* 2009;8(3):279. DOI: 10.4161/CBT.8.3.7485
58. Hess A.R., Seftor E.A., Seftor R.E.B. et al. Phosphoinositide 3-kinase regulates membrane type 1-matrix metalloproteinase (MMP) and MMP-2 activity during melanoma cell vasculogenic mimicry. *Cancer Res* 2003;63(16):4757–62.
59. Li Y., Sun B., Zhao X. et al. MMP-2 and MMP-13 affect vasculogenic mimicry formation in large cell lung cancer. *J Cell Mol Med* 2017;21(12):3741. DOI: 10.1111/JCMM.13283
60. Liu X., Fassett J., Wei Y., Chen Y. Regulation of DDAH1 as a potential therapeutic target for treating cardiovascular diseases. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2:2013:619207. DOI: 10.1155/2013/619207
61. Seftor R.E.B., Seftor E.A., Koshikawa N. et al. Cooperative interactions of laminin 5 gamma2 chain, matrix metalloproteinase-2, and membrane type-1-matrix/metalloproteinase are required for mimicry of embryonic vasculogenesis by aggressive melanoma. *Cancer Res* 2001;61(17):6322–7.
62. Yodkeeree S., Chaiwangyen W., Garbisa S. et al. Curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin differentially inhibit cancer cell invasion through the down-regulation of MMPs and uPA. *J Nutr Biochem* 2009;20(2):87–95. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.12.003
63. Sood A.K., Seftor E.A., Fletcher M.S. et al. Molecular determinants of ovarian cancer plasticity. *Am J Pathol* 2001;158(4):1279–88. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64079-5
64. Hess A.R., Postovit L.M., Margaryan N.V. et al. Focal adhesion kinase promotes the aggressive melanoma phenotype. *Cancer Res* 2005;65(21):9851–60. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2172
65. Fu R., Du W., Ding Z. et al. HIF-1α promoted vasculogenic mimicry formation in lung adenocarcinoma through NRPI upregulation in the hypoxic tumor microenvironment. *Cell Death Disease* 2021;12(4):1–11. DOI: 10.1038/s41419-021-03682-z
66. Li W., Zong S.Q., Shi Q. et al. Hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation in human colorectal cancer cells: involvement of HIF-1α, claudin-4, and E-cadherin and vimentin. *Sci Rep* 2016;6:37534. DOI: 10.1038/SREP37534
67. Song Y.Y., Sun L.D., Liu M.L. et al. STAT3, p-STAT3 and HIF-1α are associated with vasculogenic mimicry and impact on survival in gastric adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2014;8(1):431–7. DOI: 10.3892/OL.2014.2059
68. Sun W., Shen Z.Y., Zhang H. et al. Overexpression of HIF-1α in primary gallbladder carcinoma and its relation to vasculogenic mimicry and unfavourable prognosis. *Oncol Rep* 2012;27(6):1990–2002. DOI: 10.3892/OR.2012.1746
69. Wang M., Zhao X., Zhu D. et al. HIF-1α promoted vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma through LOXL2 up-regulation in hypoxic tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36(1):60. DOI: 10.1186/S13046-017-0533-1
70. Wu S., Cheng Z., Yu L. et al. [Expression of CD82/KAI1 and HIF-1α in non-small cell lung cancer and their relationship to vasculogenic mimicry]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2011;14(12):918–25. DOI: 10.3779/J.ISSN.1009-3419.2011.12.04
71. Zhang J.G., Zhou H.M., Zhang X. et al. Hypoxic induction of vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma: role of HIF-1α, RhoA/ROCK and Rac1/PAK signaling. *BMC Cancer* 2020;20(1):32. DOI: 10.1186/S12885-019-6501-8
72. Wang Y., Yang R., Wang X. et al. Evaluation of the correlation of vasculogenic mimicry, Notch4, DLL4, and KAI1/CD82 in the prediction of metastasis and prognosis in non-small cell lung cancer. *Medicine* 2018;97(52):e13817. DOI: 10.1097/MD.00000000000013817
73. Strizzi L., Postovit L.M., Margaryan N.V. et al. Nodal as a biomarker for melanoma progression and a new therapeutic target for clinical intervention. *Expert Rev Dermatol* 2009;4(1):67–78. DOI: 10.1586/17469872.4.1.67

74. Strizzi L., Hardy K.M., Seftor E.A. et al. Development and cancer: At the crossroads of Nodal and Notch signaling. *Cancer Res* 2009;69(18):7131. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1199
75. Hardy K.M., Kirschmann D.A., Seftor E.A. et al. Regulation of the embryonic morphogen Nodal by Notch4 facilitates manifestation of the aggressive melanoma phenotype. *Cancer Res* 2010;70(24):10340–50. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0705
76. Gong W., Sun B., Zhao X. et al. Nodal signaling promotes vasculogenic mimicry formation in breast cancer via the Smad2/3 pathway. *Oncotarget* 2016;7(43):70152. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.12161
77. Zang M., Hu L., Zhang B. et al. Luteolin suppresses angiogenesis and vasculogenic mimicry formation through inhibiting Notch1-VEGF signaling in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;490(3):913–19. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.140
78. Hsu M.Y., Yang M.H., Schnegg C.I. et al. Notch3 signaling-mediated melanoma-endothelial crosstalk regulates melanoma stem-like cell homeostasis and niche morphogenesis. *Lab Invest* 2017;97(6):725–36. DOI: 10.1038/LABINVEST.2017.1
79. Han C., Sun B., Zhao X. et al. Phosphorylation of STAT3 promotes vasculogenic mimicry by inducing epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2017;16(6):1209–19. DOI: 10.1177/1533034617742312
80. Sun T., Zhao N., Zhao X.L. et al. Expression and functional significance of Twist1 in hepatocellular carcinoma: its role in vasculogenic mimicry. *Hepatology* 2010;51(2):545–56. DOI: 10.1002/HEP.23311
81. Hulin J.A., Tommasi S., Elliot D., Mangoni A.A. Small molecule inhibition of DDAH1 significantly attenuates triple negative breast cancer cell vasculogenic mimicry *in vitro*. *Biomed Pharmacother* 2019;111:602–12. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.117
82. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Vélez I., Castruita-De la Rosa C. et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):1–53. DOI: 10.3390/IJMS21249739
83. Sharma N., Seftor R.E., Seftor E.A. et al. Prostatic tumor cell plasticity involves cooperative interactions of distinct phenotypic subpopulations: role in vasculogenic mimicry. *Prostate* 2002;50(3):189–201. DOI: 10.1002/PROS.10048
84. Noorolyai S., Shajari N., Baghban E. et al. The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer. *Gene* 2019;698:120–8. DOI: 10.1016/J.GENE.2019.02.076
85. Hendrix M.J.C., Seftor E.A., Meltzer P.S. et al. Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: role in vasculogenic mimicry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(14):8018–23. DOI: 10.1073/PNAS.131209798
86. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280(6):49–6. DOI: 10.1152/AJPCELL.2001.280.6.C1358
87. Hanahan D., Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86(3):353–64. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80108-7
88. Wang J.Y., Sun T., Zhao X.L. et al. Functional significance of VEGF-a in human ovarian carcinoma: role in vasculogenic mimicry. *Cancer Biol Ther* 2008;7(5):758–66. DOI: 10.4161/CBT.7.5.5765
89. Cheng N., Brantley D., Fang W.B. et al. Inhibition of VEGF-dependent multistage carcinogenesis by soluble EphA receptors. *Neoplasia* 2003;5(5):445–56. DOI: 10.1016/S1476-5586(03)80047-7
90. Frank N.Y., Schatton T., Kim S. et al. VEGFR-1 expressed by malignant melanoma-initiating cells is required for tumor growth. *Cancer Res* 2011;71(4):1474–85. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1660
91. Serova M., Tijeras-Raballand A., Dos Santos C. et al. Everolimus affects vasculogenic mimicry in renal carcinoma resistant to sunitinib. *Oncotarget* 2016;7(25):38467–86. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.9542
92. Sun H., Zhang D., Yao Z. et al. Anti-angiogenic treatment promotes triple-negative breast cancer invasion via vasculogenic mimicry. *Cancer Biol Ther* 2017;18(4):205–13. DOI: 10.1080/15384047.2017.1294288
93. Brown S., Teo A., Pauklin S. et al. Activin/Nodal signaling controls divergent transcriptional networks in human embryonic stem cells and in endoderm progenitors. *Stem Cells* 2011;20(8):1176–85. DOI: 10.1002/STEM.666
94. Topczewska J.M., Postovit L.M., Margaryan N.V. et al. Embryonic and tumorigenic pathways converge via Nodal signaling: role in melanoma aggressiveness. *Nat Med* 2006;12(8):925–32. DOI: 10.1038/NM1448
95. Jue C., Lin C., Zhisheng Z. et al. Notch1 promotes vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma by inducing EMT signaling. *Oncotarget* 2017;8(2):2501. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.12388
96. Lee S.L.C., Rouhi P., Dahl Jensen L. et al. Hypoxia-induced pathological angiogenesis mediates tumor cell dissemination, invasion, and metastasis in a zebrafish tumor model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(46):19485–90. DOI: 10.1073/PNAS.0909228106
97. Wei X., Chen Y., Jiang X. et al. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol Cancer* 2021;20(1):1–18. DOI: 10.1186/s12943-020-01288-1
98. De Bock K., Mazzone M., Carmeliet P. Antiangiogenic therapy, hypoxia, and metastasis: risky liaisons, or not? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(7):393–404. DOI: 10.1038/NRCLINONC.2011.83
99. Comperolle V., Brusselmans K., Acker T. et al. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med* 2002;8(7):702–10. DOI: 10.1038/NM721
100. Postovit L.M., Abbott D.E., Payne S.L. et al. Hypoxia/reoxygenation: a dynamic regulator of lysyl oxidase-facilitated breast cancer migration. *J Cell Biochem* 2008;103(5):1369–78. DOI: 10.1002/jcb.21517
101. Jin-lu M., Han S.X., Zhu Q. et al. Role of Twist in vasculogenic mimicry formation in hypoxic hepatocellular carcinoma cells *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;408(4):686–91. DOI: 10.1016/J.BBRC.2011.04.089
102. Zhang S., Li M., Zhang D. et al. Hypoxia influences linearly patterned programmed cell necrosis and tumor blood supply patterns formation in melanoma. *Lab Invest* 2009;89(5):575–86. DOI: 10.1038/LABINVEST.2009.20
103. Sun B., Zhang D., Zhang S. et al. Hypoxia influences vasculogenic mimicry channel formation and tumor invasion-related protein expression in melanoma. *Cancer Lett* 2007;249(2):188–97. DOI: 10.1016/J.CANLET.2006.08.016
104. Quail D.F., Taylor M.J., Walsh L.A. et al. Low oxygen levels induce the expression of the embryonic morphogen Nodal. *Mol Biol Cell* 2011;22(24):4809–21. DOI: 10.1091/MB.C.E11-03-0263
105. Luo H., Chen Z., Jin H. et al. Cyclooxygenase-2 up-regulates vascular endothelial growth factor via a protein kinase C pathway in non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30(1):6. DOI: 10.1186/1756-9966-30-6
106. Wu W.K.K., Yiu Sung J.J., Lee C.W. et al. Cyclooxygenase-2 in tumorigenesis of gastrointestinal cancers: an update on the molecular mechanisms. *Cancer Lett* 2010;295(1):7–16. DOI: 10.1016/J.CANLET.2010.03.015
107. Basu G.D., Liang W.S., Stephan D.A. et al. A novel role for cyclooxygenase-2 in regulating vascular channel formation by human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2006;8(6):1–11. DOI: 10.1186/BCR1626/FIGURES/6
108. Rong X., Huang B., Qiu S. et al. Tumor-associated macrophages induce vasculogenic mimicry of glioblastoma multiforme through cyclooxygenase-2 activation. *Oncotarget* 2016;7(51):83976–86. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.6930

Благодарность. Рисунки были подготовлены с использованием адаптированных материалов BioRender.com (<https://www.biorender.com/>).
Acknowledgment. The figures were prepared using adapted materials (BioRender.com license at <https://www.biorender.com/>).

Вклад авторов

Е.А. Просекина: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала, координация работы коллектива авторов;

В.А. Шапкина: поиск и подбор источников, написание разделов, посвященных гистологической и молекулярной идентификации васкулогенной мимикрии, редактирование;

А.Е. Карпов: работа с базами данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстративного материала, редактирование;

Е.Ю. Федорутцева: работа с базами данных, сбор и систематизация данных по эволюционным аспектам васкулогенной мимикрии, выбор наиболее значимых публикаций, редактирование;

А.С. Артемьева: интерпретация данных, научное руководство проектом, редактирование.

Authors' contributions

E.A. Prosekina: data analysis and interpretation, article writing, preparing illustrative material, coordinating the work of the team of authors;

V.A. Shapkina: search and selection of sources, writing sections on histological and molecular identification of vasculogenic mimicry, editing;

A.E. Karpov: working with databases, reviewing publications on the topic of the article, preparing illustrative material, editing;

E.Yu. Fedorutseva: working with databases, collecting and systematizing data on the evolutionary aspects of vasculogenic mimicry, selecting the most significant publications, editing;

A.S. Artemyeva: data interpretation, scientific project management, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Просекина / E.A. Prosekina: <https://orcid.org/0000-0002-1235-3829>

В.А. Шапкина / V.A. Shapkina: <https://orcid.org/0000-0003-1843-2808>

А.Е. Карпов / A.E. Karpov: <https://orcid.org/0000-0003-3913-9619>

Е.Ю. Федорутцева / E.Yu. Fedorutseva: <https://orcid.org/0009-0001-3577-8379>

А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Статья поступила: 07.10.2024. **Принята к публикации:** 26.02.2025. **Опубликована онлайн:** 05.04.2025.

Article submitted: 07.10.2024. **Accepted for publication:** 26.02.2025. **Published online:** 05.04.2025.