

УДК 615.277.3-071

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-72-85>

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ЭФФЕКТОМ В ХОДЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ЧАСТЬ II. ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ, ВАСКУЛОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ

АКИМЕНКО М.А.^{1,2*}, ВОРОНОВА О.В.^{1,2,3}, АЛХУСЕЙН-КУЛЯГИНОВА М.С.¹,
КОРНИЕНКО Н.А.¹, ГУЛЯН М.В.¹, ДОДОХОВА М.А.¹, КОТИЕВА И.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Ростов-на-Дону, Россия

³ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Злокачественные новообразования не только в России, но и в мире в целом являются социально значимой проблемой. В качестве противоопухолевых лекарственных средств в России зарегистрировано около 120 химических соединений. Поиск и изучение перспективных кандидатов в противоопухолевые препараты остаются актуальными задачами для специалистов в области патофизиологии, фармакологии и онкологии. На современном этапе развития медицины выделяют несколько механизмов действия, особое внимание следует уделить неоваскуло- и неоангиогенезу и опосредованной активации некроза и/или апоптоза атипичных клеток первичного опухолевого узла и метастатических очагов. На этапе углубленного изучения соединений-лидеров, обладающих доказанным противоопухолевым/антиметастатическим эффектом, целесообразно оценить их влияние на собственно процесс неоангио- и васкулогенеза, на формирование васкулогенных альтернативных сосудов, установ-

ление механизма действия соединений при доказанной фармакологической активности на экспериментальных моделях злокачественных новообразований *in vitro* и *in vivo*, в том числе активации апоптоза. Такой комплексный подход даст возможность выявить новые мишени для реализации фармакологической активности средств, что в перспективе приблизит медицинское сообщество к более эффективной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями различной стадийности процесса. Цель исследования – выявить интегральные маркеры активности некроза и апоптоза, а также провести сравнительный анализ маркеров активности традиционного и альтернативного неоангиогенеза при развитии опухолевого процесса для более эффективного использования морфологического и иммуногистохимического методов исследования в доклиническом изучении соединений с предполагаемой противоопухолевой активностью для оценки перспектив их применения. В работе представлены актуальные молекулярно-биоло-

Для цитирования:

Акименко М. А., Воронова О. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Корниенко Н. А., Гулян М. В., Додохова М. А., Котиева И. М. Возможности иммуногистохимических методов для оценки токсичности и механизма действия соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом в ходе доклинического исследования. Часть II. Гибель клетки, васкулогенез и ангиогенез. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 72-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-72-85>

*Корреспонденцию адресовать:

Акименко Марина Анатольевна, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, e-mail: akimenkoma@yandex.ru

© Акименко М. А. и др.

гические маркеры для исследования основных видов гибели клетки, играющих важную роль в изменении молекулярного патогенеза опухолевого роста под действием соединений – перспективных кандидатов в противоопухолевые средства. При иммуногистохимическом исследовании наиболее целесообразно использовать следующий молекулярно-биологический маркер некротического процесса – TNF- α , а для определения апоптотического компонента – CSE1L, Bcl-2 и APAF1. При изучении процесса образования новых сосудов соответственно рекомендуются к использованию следующие маркеры – VEGF-A, HIF-1 α и PDGF. Изучение и анализ механизмов кровоснабже-

ния опухоли и процессов метастазирования, а также способности клеток активировать свою программу апоптоза имеет как теоретическое, так и практическое значение с прямым выходом в фармацевтическую отрасль.

Ключевые слова: противоопухолевые лекарственные средства, иммуногистохимия, апоптоз, некроз, ангиогенез, васкулогенная мимикрия.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

REVIEW ARTICLE

IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR ASSESSING TOXICITY AND MECHANISM OF ACTION OF ANTICANCER DRUGS DURING PRECLINICAL TRIALS. PART II. CELL DEATH, VASCULOGENESIS AND ANGIOGENESIS

MARINA A. AKIMENKO^{1,2*}, OLGA V. VORONOVA^{1,2,3}, MARGARITA S. ALKHUSEIN-KULYAGINOVA¹, NATALIA A. KORNIENKO¹, MARINA V. GULYAN¹, MARGARITA A. DODOKHOVA¹, INGA M. KOTIEVA¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Clinical Hospital “Russian Railways Medicine”, Rostov-on-Don, Russian Federation

³Pathologic and Anatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russian Federation

◀ English

Abstract

About 120 chemical compounds are registered in Russia as anticancer drugs, and screening and investigation of novel therapies remain an urgent task for specialists in pathophysiology, pharmacology and oncology. Among them, treatments targeting neovascularisation and regulated cell death of atypical cells within the malignant tumours are of utmost importance. Hence, development of novel anti-cancer drugs must include testing of their pro-apoptotic and anti-angiogenic activity. Here we review the markers of angiogenesis and regulated cell death during the tumor development

and the respective immunohistochemical applications for preclinical trials. Here we discuss relevant molecular markers for studying primary cell death subroutines which can be targeted by anticancer agents. The most sensitive and specific immunohistochemical markers of programmed cell death are tumor necrosis factor alpha (TNF- α) for necrosis and anti-cellular apoptosis susceptibility/CSE1L, Bcl-2, and apoptotic protease activating factor-1 (APAF1) for apoptosis. Primary markers of angiogenesis include vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α), and platelet-derived

For citation:

Marina A. Akimenko, Olga V. Voronova, Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, Natalia A. Kornienko, Marina V. Gulyan, Margarita A. Dodokhova, Inga M. Kotieva. Immunohistochemistry for assessing toxicity and mechanism of action of anticancer drugs during preclinical trials. Part II. Cell death, vasculogenesis and angiogenesis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 72-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-72-85>

*Corresponding author:

Dr. Marina A. Akimenko, 92a, Varfolomeeva Street, Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation, e-mail: akimenkoma@yandex.ru
© Marina A. Akimenko, et al.

growth factor (PDGF). Analysis of tumour blood supply, metastasis and apoptosis has both theoretical and practical significance with direct implications for the pharmaceutical industry.

Keywords: anticancer drugs, immunohistochemistry, apoptosis, necrosis, angiogenesis, vascu-

logenetic mimicry.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

Введение

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент выявления, а также показатель запущенности. В 2019 г. доля пациентов с впервые выявленной онкологической патологией при наличии отдаленных метастазов составила 20–25% в зависимости от региона [1]. Степень диссеминации опухолевого процесса для таких пациентов играет решающую роль в формировании протокола лечения и прогнозирования исхода заболевания [2]. Прогрессирование опухолей напрямую зависит от интенсивности роста кровеносных и альтернативных сосудов для снабжения атипичной ткани кислородом и питательными веществами [3]. Актуальность изучения и ремоделирования сосудистой сети возрастает при изучении поздних стадий развития онкологического процесса в связи с развитием хронического болевого синдрома, который является одним из пусковых факторов развития патологического ангиогенеза [4]. Убедительно доказано, что хронический болевой синдром в эксперименте приводит к стимуляции злокачественного процесса в организме экспериментальных животных, изменяя биологическую агрессивность опухоли, приводя к уменьшению латентного периода выхода опухоли, раннему метастазированию и уменьшению продолжительности жизни [5]. Основным патогенетическим механизмом увеличения агрессивности опухоли в условиях хронического болевого синдрома является неоваскуло- и неоангиогенез [6].

При анализе лекарственных средств, используемых в онкологии, выявлено, что при наличии достаточно широкого арсенала химиотерапевтических средств только для Бевацизумаба отмечено прямое влияние на неоангиогенез через связывание с фактором VEGF и нарушение пролиферации эндотелиальных клеток и образования новых опухолевых кровеносных сосудов [7]. Разработка новых отечественных противоопухолевых средств является приоритет-

ной задачей для специалистов в области медицинской химии, экспериментальной онкологии и фармакологии [8]. Доклинический этап изучения соединений с предполагаемым противоопухолевым действием обязательно включает в себя этап доказательства возможных механизмов фармакологической активности тестируемых веществ после обнаружения противоопухолевого и антиметастатического действия *in vitro* и *in vivo* [9, 10]. Наряду с прямым цитотоксическим действием на генетический аппарат, биологические мембраны и окислительное фосфорилирование необходимо провести оценку влияния кандидата в противоопухолевые средства любой химической группы на процессы традиционного и альтернативного неоваскуло- и неоангиогенеза.

Для непрерывного размножения опухолевые клетки проходят адаптацию под влиянием агрессивной среды, что приводит к прогрессированию в более злокачественное состояние. Ангиогенез и васкулогенез являются общепризнанными процессами васкуляризации опухолей, особенно эндотелийзависимых сосудов. В обоих процессах эндотелиальные клетки опухолевых сосудов развиваются из клеток-хозяев, расположенных в нормальных тканях вокруг опухоли, или из эндотелиальных клеток-предшественников [11].

Лекарственная терапия остается одним из основных методов лечения. В России в качестве противоопухолевых лекарственных средств зарегистрировано около 120 химических соединений [8]. Выделяют несколько механизмов действия, одним из которых является прямая или опосредованная активация некроза и /или апоптоза атипичных клеток первичного опухолевого узла и метастатических очагов [9]. Гибель клеток имеет физиологические и патологические функции и проявляется макроскопическими морфологическими изменениями [12]. Наряду с механизмами уничтожения мертвых клеток и их фрагментов эти морфотипы исторически использовались для классификации клеточной смерти на три различные

формы: (1) гибель клеток I типа или апоптоз, проявляющийся усадкой цитоплазмы, конденсацией хроматина (пикнозом), ядерной фрагментацией (кариорексис) и вздутием плазматической мембраны с кульминацией в виде поврежденных мелких везикул (апоптотические тельца), которые эффективно поглощаются соседними клетками с фагоцитарной активностью и разрушаются в лизосомах; (2) гибель клеток типа II или аутофагия, проявляющаяся обширной цитоплазматической вакуолизацией и сходным образом завершающаяся захватом фагоцитами и последующей лизосомной деградацией; и (3) гибель или некроз клеток III типа. Основные черты некроза включают увеличение объема клетки (онкоз), которое в конечном итоге приводит к разрыву плазматической мембраны и неорганизованному разрушению набухших органелл. Следовательно, у некроза отсутствуют специфические биохимические маркеры, кроме наличия пермеабилитации плазматической мембраны. Некроз также связан с локальным воспалением, которое может поддерживать рост опухоли [13].

Эффекты гибели клеток *in situ*, вызванные гипоксией и метаболическим стрессом, в основном изучались в связи с воспалением, что актуально и для определения влияния некроза на развитие первичного очага и на микроокружение опухоли [14]. Комплексное исследование опухолевых тканей, включающее протеомный анализ образцов некротических опухолевых клеток, анализ гибели клеток методом проточной цитометрии, иммунофлуоресцентный и гистологический анализ, выявило несколько ключевых факторов, способствующих развитию онкологического процесса, например, high-mobility group protein B1 (HMGB1), который секретируется некротическими клетками [15]. Некроз ранее считался незапрограммированным процессом, но новейшие исследования убедительно доказали, что некроз может быть запрограммирован, и было идентифицировано довольно много типов запрограммированного некроза, таких как некроптоз, ферроптоз, пироптоз, параптоз, некроз, вызванный переходом митохондриальной проницаемости, и онкоз. Специфические биомаркеры, подробные сигналы и точное патофизиологическое значение запрограммированного некроза еще предстоит исследовать, но эти формы некроза обеспечивают новые стратегии лечения различных заболеваний, включая онкологические [16]. Запрограммированный некроз играет

двойную роль, стимулируя и подавляя рост опухоли, и, таким образом, мы можем использовать данный процесс как потенциальную мишень для химиотерапии. Разрабатываемые биофармацевтические препараты, способные индуцировать запрограммированный некроз, и проявляющие потенциальную противоопухолевую активность, могут стать эффективным способом преодоления устойчивости опухоли к апоптозу [17].

Для развития опухоли требуется сочетание дефектов, позволяющих зарождающимся опухолевым клеткам стать самодостаточными для клеточной пролиферации и нечувствительными к сигналам, которые в норме ограничивают клеточный рост. Доказано, что уклонение от запрограммированной гибели клеток (апоптоз) имеет решающее значение для развития и устойчивого роста многих, а возможно, и всех видов злокачественных новообразований [18]. Апоптоз опосредуется несколькими сигнальными путями (называемыми внутренними и внешними), запускаемыми множеством факторов, включая клеточный стресс, повреждение ДНК и иммунный надзор. В настоящее время низкомолекулярные индукторы апоптоза клинически могут использоваться для элиминации патологических клеток и, следовательно, в перспективе, для лечения таких заболеваний, как злокачественные новообразования. В частности, было показано, что внешний путь апоптоза может быть терапевтически применим, путь лиганда, индуцирующего апоптоз, связанный с TNF [19]. В некоторых типах опухолей склонность к апоптозу является критическим фактором, определяющим их чувствительность к противоопухолевой терапии [20].

При доклинической разработке новых противоопухолевых агентов предпочтение отдается веществам с мультифакторным механизмом действия [8]. Одним из этапов поисковых скрининговых исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием является установление механизма действия соединения при доказанной фармакологической активности на экспериментальных моделях злокачественных новообразований *in vitro* и *in vivo*, в том числе активации апоптоза [21, 22]. Комбинированное использование модуляторов метаболизма митохондрии, как центральной проапоптотической органеллы, в противоопухолевой терапии может послужить существенному повышению эффективности лечения [23, 24].

Цель исследования – выявить интегральные

маркеры активности некроза и апоптоза, а также провести сравнительный анализ маркеров активности традиционного и альтернативного неоангиогенеза при развитии опухолевого процесса для более эффективного использования морфологического и иммуногистохимического методов исследования в доклиническом изучении соединений с предполагаемой противоопухолевой активностью для оценки перспектив их применения.

При иммуногистохимическом исследовании наиболее целесообразно использовать следующий молекулярно-биологический маркер некротического процесса – Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), а для определения апоптотического компонента – Anti-Cellular Apoptosis Susceptibility/ CSE1L, BCL-2, Apoptotic protease-activating factor 1 (APAF-1). Именно данные маркеры широко используются в практической медицине и доказали свою диагностическую надежность.

Tumor necrosis factor alpha – фактор, вызывающий некроз опухолей, представляет собой сложное связующее звено между воспалением и онкологическим процессом [25]. TNF- α связывается со своими рецепторами, в основном с TNFR1 и TNFR2, которые, в свою очередь, передают различные молекулярные сигналы для активации апоптоза, клеточно-опосредованного иммунитета или воспаления соответственно. Разнообразие данных подтвердило критическую роль TNF- α в миграции опухоли, пролиферации, деградации матрикса, метастазировании опухоли, инвазии и ангиогенезе [26]. Было обнаружено, что TNF- α экспрессируется в опухолях на ранних стадиях заболевания и далее, и его постоянное присутствие способствует хроническому воспалению [27, 28]. Более того, экспрессия TNF- α опухолевыми клетками, лейкоцитами и стромальными клетками приводит к продукции воспалительных хемокинов, которые привлекают лейкоциты с прометастатическими эффектами [29]. Иммунодепрессия также была связана с присутствием TNF- α при раке, и исследования на животных моделях в значительной степени подтвердили его роль в развитии опухоли и метастазировании [30, 31]. Многочисленные исследования показали, что TNF- α может действовать непосредственно на атипичные клетки, способствуя развитию их прометастатических характеристик и функций, включая эпителиально-мезенхимальный переход, инвазию, резистентность к

терапии и метаболические изменения [32–36]. По мере продвижения исследований в этом направлении TNF- α был идентифицирован как наиболее мощный цитокин при многих злокачественных новообразованиях, что позволяет предположить, что ингибиторы TNF- α и/или его рецепторов могут применяться для лечения злокачественных новообразований различной локализации, отдельно или вместе с другими способами лечения.

Ген предрасположенности к клеточному апоптозу (chromosome segregation 1-like, CSE1L), обнаруженный на хромосоме 20q13 человека, связан с микротрубочками и митотическими веретенами и, как полагают, играет роль в росте опухоли и является потенциальным онкогеном [37, 38]. CSE1L регулирует клеточный митоз и апоптоз, следовательно, регуляция его экспрессии может оказывать химиотерапевтическое действие в опухолях [39]. Было обнаружено, что CSE1L способствует прогрессированию опухоли, влияя на пролиферацию клеток, апоптоз и инвазию путем регуляции сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR и MEK/ERK [40], а также играет важную роль в поддержании баланса между пролиферацией клеток и апоптозом [41]. Было показано, что ингибирование экспрессии CSE1L замедляет рост и распространение рака молочной железы [42]. «Замалчивание» CSE1L, как показали исследования, ингибирует жизнеспособность клеток рака легкого и уменьшает злокачественную трансформацию раковых клеток [43, 44]. Кроме того, anti-Cellular Apoptosis Susceptibility/ CSE1L можно обнаружить не только в опухолевых тканях, но и в жидкостях организма, в частности в крови [45], что указывает на возможность его использования в качестве биомаркера в ранней клинико-лабораторной диагностике опухолевых процессов.

Митохондриальный путь является одним из наиболее важных сигнальных путей апоптоза, и семейство BCL-2 играет ключевую роль в его регуляции. Члены семейства проапоптотических BCL-2 могут быть дополнительно разделены на эффекторные белки с несколькими доменами BH (содержащие домены BH1, BH2 и BH3) и белки, содержащие только BH3 [46]. BAX и BAK являются членами семейства BCL-2 и основными регуляторами внутреннего пути апоптоза [47]. Под действием апоптотических стимулов они активируются и олигомеризуются на внешней мембране митохондрий, опосредуя

ее пермеабиллизацию, что считается ключевым этапом апоптоза [48]. В нормальном физиологическом состоянии апоптоз и пролиферация находятся в динамическом равновесии. Избыточное воздействие антиапоптотического гена BCL-2 может ингибировать апоптоз [49], тогда как дополнительное воздействие проапоптотического гена BAX может обратить биологическую активность BCL-2 и вызвать апоптоз [50]. При злокачественном опухолевом процессе уклонение от апоптоза из-за нарушения регуляции специфических генов семейства BCL-2 является доказанным событием; соответственно, селективное ингибирование специфических антиапоптотических белков семейства BCL-2 представляет собой потенциальную терапевтическую мишень [51]. Белки BCL-2 координируют внутренний апоптоз посредством регуляции целостности внешней мембраны митохондрий [52]. Сверхэкспрессия антиапоптотических белков BCL-2 свидетельствует об уклонении от гибели клеток и метастазировании опухолей [53]. Избирательность взаимодействия между белками семейства BCL-2 определяет сложности в эффективности подбора химиотерапевтических препаратов, направленных на ингибирование антиапоптотического профиля опухолевых клеток. Эти особенности, вероятно, влияют на эффективность химиотерапевтических препаратов, предназначенных для вмешательства в сеть семейства BCL-2 [54].

APAF-1 – ключевой маркер внутреннего пути апоптоза, он представляет собой молекулу адаптера в формировании апоптосомы, активирует каспазу-9, которая является ключевым событием в пути гибели митохондриальных клеток. [55]. Помимо своей фундаментальной роли в путях апоптотической гибели клеток, APAF-1 оказывает модулирующее действие на клеточный цикл при повреждении ДНК, вызванном генотоксическим стрессом. APAF-1 участвует в контрольной точке повреждения ДНК филогенетически консервативным образом. Было показано, что четыре основные изоформы APAF-1, а именно APAF-1XL, APAF-1L, APAF-1M и APAF-1S, опосредуют остановку клеточного цикла при генотоксическом стрессе [56]. Фактор активации апоптотической протеазы-1 является недавно идентифицированным супрессором опухоли, который участвует в пути митохондриального апоптоза человека. Последние исследования китайских ученых показали, что сверхэкспрессия APAF-1 в клеточных

линиях рака предстательной железы способствовала пролиферации и миграции опухолевых клеток и индуцировала активацию внеклеточных регулируемых протеинкиназ [57]. Будучи многофункциональным белком, он выполняет множественные биологические функции. Критическая роль APAF-1 как ключевой молекулы во внутреннем пути апоптоза, а также его участие в ряде тяжелых патологических состояний, включая злокачественные новообразования, делают этот белок ценной терапевтической мишенью для разработки новых стратегий борьбы с опухолевыми процессами [58].

При морфологическом исследовании процесса образования новых кровеносных сосудов используются следующие молекулярно-биологические маркеры: Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α), Platelet-derived growth factor (PDGF).

Среди всех ангиогенных факторов семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста считается основным в новообразовании сосудов. VEGF-A является членом семейства белков, включающего VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E [59]. Именно VEGF-A играет доминирующую роль в регуляции ангиогенеза [60]. Фактор роста эндотелия сосудов A необходим для физиологического гомеостаза сосудов в различных клетках и тканях [61]. Продукция VEGF-A и других факторов роста опухоли приводит к «ангиогенному переключению», где новая сосудистая сеть формируется внутри и вокруг опухоли, что позволяет ей расти в геометрической прогрессии [62]. Сосудистая сеть опухоли, образующаяся под влиянием VEGF, является структурно и функционально аномальной [63]. VEGF-A представляет собой фактор роста с важной проангиогенной активностью, оказывающий митогенное и антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки, повышающий проницаемость сосудов, способствующий миграции клеток и т.д. Благодаря этим эффектам он активно способствует регуляции нормальных и патологических ангиогенных процессов [64]. VEGF-A является как фактором роста сосудов, так и фактором их проницаемости. Его экспрессия может активировать несколько проангиогенных и промембраностатических молекул [65]. VEGF-A индуцирует нормальный или aberrантный ангиогенез в зависимости от его дозы в микроокружении вокруг каждой продуцирующей клетки *in vivo*

[66]. Исследования различных соединений – блокаторов VEGF/рецепторов VEGF показали, что эти агенты могут сильно ингибировать ангиогенез и рост опухоли в доклинических моделях [67]. Таким образом, молекулярная основа ангиогенеза опухоли представляет большой интерес в области доклинических испытаний соединений с противоопухолевой/антиметастатической активностью на доклиническом этапе [68].

Гипоксия – состояние, всегда присутствующее в опухолевой среде из-за быстрого роста опухолевых клеток, не поддерживаемого адекватным кровоснабжением [69]. Это состояние может влиять на выработку фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), спирального фактора транскрипции, который участвует в канцерогенезе и росте опухоли посредством регуляции генов, участвующих в ангиогенезе, гликолитическом метаболизме и других биологических механизмах [70]. Индуцируемый гипоксией фактор представляет собой кислородзависимый активатор транскрипции, который участвует в важнейших аспектах биологии рака, включая ангиогенез [71]. HIF-1 состоит из конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1β и одной из трех субъединиц (HIF-1α, HIF-2α или HIF-3α). Стабильность и активность HIF-1α регулируются различными посттрансляционными модификациями, гидроксильрованием, ацетилированием и фосфорилированием [72]. HIF-1α действует по-разному в зависимости от присутствия или отсутствия кислорода [73]. В условиях нормоксии субъединица HIF-1α быстро деградирует, и, напротив, в условиях гипоксии субъединица HIF-1α становится стабильной и взаимодействует с коактиваторами для модуляции своей транскрипционной активности [74]. Гипоксическая активация факторов, индуцируемых гипоксией во время онкогенеза, представляет собой интересный парадокс в отношении их роли в росте опухоли. Индуцируемый гипоксией фактор играет ключевую роль в адаптивном ответе на гипоксию, трансактивируя многие гены, белковые продукты которых участвуют в путях ангиогенеза, метаболизма глюкозы и пролиферации клеток, тем самым способствуя прогрессированию опухоли [75]. В последнее время активно ведется изучение тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) при различных видах злокачественных новообразований [76]. Члены семейства факторов роста тромбоцитов являются основными митогена-

ми для клеток соединительной ткани, глиальных клеток и некоторых других типов клеток. Всего существует 5 биологически активных белков PDGF, потому что в дополнение к четырем гомодимерам (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D) PDGF имеется один гетеродимер, PDGF-AB [77]. Они секретируются клетками (такими как эндотелиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки), PDGF присутствуют в тромбоцитах (отсюда и их название) и высвобождаются при дегрануляции. Сверхактивность PDGF отмечена при злокачественных новообразованиях и других состояниях, связанные с избыточной пролиферацией клеток [78, 79]. Его синтез происходит в ответ на внешние стимулы, такие как воздействие низкого напряжения кислорода, тромбина или стимуляция другими цитокинами и факторами роста [80]. Кроме того, PDGF может участвовать в аутокринной стимуляции опухолевых клеток, регуляции давления интерстициальной жидкости и ангиогенезе [81]. Экспрессия PDGF-D способствовала эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), который сопровождался снижением экспрессии E-кадгерина и повышением экспрессии виментина [82].

Рецепторы PDGF в строме опухоли также привлекли внимание как интересные мишени для лекарственных средств из-за их функции регуляторов давления интерстициальной жидкости опухоли, трансвакулярного транспорта опухоли и захвата опухолевыми лекарственными средствами [83]. Снижение опухолевой интерстициальной гипертензии, которая действует как барьер для трансвакулярного транспорта опухоли, было предложено в качестве общей стратегии для усиления поглощения опухолью и терапевтических эффектов противоопухолевых препаратов [84].

При постепенном росте опухолевой ткани опухоль нуждается в формировании новых кровеносных сосудов для получения питательных веществ и кислорода [85]. При диаметре солидной опухоли более 2 мм необходимо образование новых кровеносных сосудов для поддержания достаточного кровоснабжения; в противном случае опухоли будут подвергаться некрозу вследствие ишемии и гипоксии [86]. Описанный в литературе феномен васкулогенной мимикрии тоже, по сути, относится к патологическому ремоделированию сосудов, но имеет совершенно иной механизм образования. Васкулогенная мимикрия отличается от тради-

ционного неоангиогенеза, происходящего с участием эндотелия сосудов, является альтернативным типом кровоснабжения, независимым от эндотелиальных сосудов, который относится к образованию сосудов, выстланных опухолевыми клетками.

При переходе от эндотелийзависимых сосудов к имитированным сосудам мозаичные сосуды встречаются как переходный тип между эндотелийзависимыми сосудами и каналами васкулогенной мимикрии (ВМ), при этом в васкуляризации опухоли участвуют как эндотелий, так и опухолевые клетки [87]. Более того, ВМ ассоциируется с высокой степенью злокачественности опухоли, инвазией, метастазированием и неблагоприятным прогнозом у пациентов со злокачественными опухолями [88]. ВМ была обнаружена при нескольких различных типах рака, таких как меланома, рак молочной железы, рак предстательной железы и рак яичников [89]. Формирование ВМ в основном включает самодеформацию высокозлокачественных опухолевых клеток, ремоделирование внеклеточного матрикса и образование сосудоподобной структуры, связанной с существующими кровеносными сосудами [90]. Каналы ВМ обеспечивают механизм перфузии и путь диссеминации внутри опухоли, который функционирует либо независимо, либо одновременно с ангиогенезом. Кроме того, каналы ВМ всегда располагаются в областях, где не обнаруживались эндотелийзависимые сосуды, а поблизости не наблюдается некроза или окружающих воспалительных клеток [91, 92].

Сосудоподобные структуры при васкулогенной мимикрии выявляются с помощью двойного окрашивания (CD34-PAS+) эндотелиального маркера CD34 для идентификации эндотелия в срезах ткани и окрашивания PAS для определения базальной мембраны кровеносных сосудов опухоли.

Обсуждение

Апоптоз является важным физиологическим процессом, поддерживающим клеточный гомеостаз, который характеризуется своей морфологией и регулируется механизмами передачи сигналов. Некоторые ключевые сигнальные молекулы, такие как p53 и VEGF – опосредующие ангиогенный путь, проявляют клеточные и молекулярные ответы, приводящие к запуску апоптотического пути. Недавно были идентифицированы многие молекулярные компоненты путей,

которые приводят к гибели клеток, обнаружено, что некоторые из них, в том числе ARAF-1 и BCL-2, изменены при многих видах опухолей [93]. Роли апоптоза при раке уделяется большое внимание, при этом устойчивость к апоптозу широко признается как приобретенная характеристика раковых клеток, наделяющая их преимуществами выживания, которые способствуют эволюции и росту опухоли. Следовательно, эффективность лечения рака строго зависит не только от клеточного повреждения, которое они вызывают, но и от способности клеток активировать свою программу апоптоза. Ориентация на эту программу при разработке терапевтических средств может стать важным вектором в лечении рака с помощью химиотерапии.

Изучение классического и альтернативного ангио- и васкулогенеза под действием новых соединений, перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства, является одним из предпочтительных патогенетических механизмов реализации фармакологической активности. Исследование вышеописанных процессов целесообразно исследовать на II этапе доклинического изучения соединений с кандидатами-лидерами, для которых доказана на I этапе искомая специфическая активность.

Иммуногистохимическое исследование содержания VEGF-A имеет несомненные преимущества для поискового скринингового исследования по выявлению предполагаемого механизма действия. Особое внимание надо уделить этому маркеру при изучении метромного режима введения тестируемых соединений. Убедительно доказано, что при введении противоопухолевых и антиметастатических агентов разных химических групп длительно в малых дозах (метромный режим) механизм подавления патологического неоангиогенеза является приоритетным.

Васкулогенная мимикрия дает возможность исследовать взаимосвязь между генетически нерегулируемой инвазивной опухолевой клеткой и ее микроокружением. Двойное окрашивание для выявления ВМ целесообразно проводить на финальной стадии развития онкологического процесса в эксперименте. Изучение и анализ механизмов кровоснабжения опухоли и метастазирования имеет как теоретическое, так и практическое значение с прямым выходом в фармацевтическую отрасль.

Литература:

- Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
- Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.N., Salhab H.A., Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct. Targeted Ther.* 2020;5(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
- Qi S., Deng S., Lian Z., Yu K. Novel Drugs with high efficacy against tumor angiogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(13):6934. <https://doi.org/10.3390/ijms23136934>
- Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А. Боль как самостоятельная форма болезни. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):46-51. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.32>
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Котиева И.М. Способ модификации хронической болью злокачественного роста меланомы В16 у мышей. Патент РФ на изобретение №2650587 26.04.2017. Бюл. № 11. Доступно по: <file:///C:/Users/toropova.ov/Downloads/2650587.pdf>. Ссылка активна на 13.04.2024.
- Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли*. 2017;3-4(54):17-25.
- Министерство здравоохранения РФ. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. М., 2021. Ссылка активна на 09.04.2024. <http://grls.rosminzdrav.ru>
- Милаева Е.Р., Додохова М.А., Шпаковский Д.Б., Антоненко Т.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений. *Биомедицина*. 2021;17(2):88-99. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99>
- Безбородова О.А., Панкратов А.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б., Воронцова М.С., Енгальцева Г.Н., Слюбаев Р.Д. Противоопухолевые лекарственные препараты: планирование доклинических исследований, по оценке эффективности и безопасности. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2020;10(2):96-110. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-96-110>
- Васильев А.Н., Ниязов Р.Р., Гавришина Е.В., Дранцица М.А., Куличев Д.А. Проблемы планирования и проведения доклинических исследований в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2017;9:6-19. <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>
- Jiang X., Wang J., Deng X., Xiong F., Zhang S., Gong Z., Li X., Cao K., Deng H., He Y., Liao Q., Xiang B., Zhou M., Guo C., Zeng Z., Li G., Li X., Xiong W. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020;30;39(1):204. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01709-5>
- Bertheloot D., Latz E., Franklin B.S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol. Immunol.* 2021;18(5):1106-1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
- Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E.S., Altucci L., Amelio I., Andrews D.W., Annicchiarico-Petruzzelli M., Antonov A.V., Arama E., Baehrecke E.H., Barlev N.A., Bazan N.G., Bernassola F., Bertrand M.J.M., Bianchi K., Blagosklonny M.V., Blomgren K., Borner C., Boya P., Brenner C., Campanella M., Candi E., Carmona-Gutierrez D., Cecconi F., Chan F.K., Chandel N.S., Cheng E.H., Chipuk J.E., Cidlowski J.A., Ciechanover A., Cohen G.M., Conrad M., Cubillos-Ruiz J.R., Czabotar P.E., D'Angiolella V., Dawson T.M., Dawson V.L., De Laurenzi V., De Maria R., Debatin K.M., DeBerardinis R.J., Deshmukh M., Di Daniele N., Di Virgilio F., Dixit V.M., Dixon S.J., Duckett C.S., Dynlacht B.D., El-Deiry W.S., Elrod J.W., Fimia G.M., Fulda S., García-Sáez A.J., Garg A.D., Garrido C., Gavathiotis E., Golstein P., Gottlieb E., Green D.R., Greene L.A., Gronemeyer H., Gross A., Hajnoczky G., Hardwick J.M., Harris I.S., Hengartner M.O., Hetz C., Ichijo H., Jäättelä M., Joseph B., Jost P.J., Juin P.P., Kaiser W.J., Karin M., Kaufmann T., Kepp O., Kimchi A., Kitsis R.N., Klionsky D.J., Knight R.A., Kumar S., Lee S.W., Lemasters J.J., Levine B., Linkermann A., Lipton S.A., Lockshin R.A., López-Otín C., Lowe S.W., Luedde T., Lugli E., MacFarlane M., Madeo F., Malewicz M., Malorni W., Manic G., Marine J.C., Martin S.J., Martinou J.C., Medema J.P., Mehlen P., Meier P., Melino S., Miao E.A., Molkenkin J.D., Moll U.M., Muñoz-Pinedo C., Nagata S., Nuñez G., Oberst A., Oren M., Overholtzer M., Pagano M., Panaretakis T., Pasparakis M., Penninger J.M., Pereira D.M., Pervaiz S., Peter M.E., Piacentini M., Pinton P., Prehn J.H.M., Puthalakath H., Rabinovich G.A., Rehm M., Rizzuto R., Rodrigues C.M.P., Rubinsztein D.C., Rudel T., Ryan K.M., Sayan E., Scorrano L., Shao F., Shi Y., Silke J., Simon H.U., Sistigu A., Stockwell B.R., Strasser A., Szabadkai G., Tait S.W.G., Tang D., Tavernarakis N., Thorburn A., Tsujimoto Y., Turk B., Vanden Berghe T., Vandenabeele P., Vander Heiden M.G., Villunger A., Virgin H.W., Vousden K.H., Vucic D., Wagner E.F., Walczak H., Wallach D., Wang Y., Wells J.A., Wood W., Yuan J., Zakeri Z., Zhivotovskiy B., Zitvogel L., Melino G., Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Karsch-Bluman A., Benny O. Necrosis in the Tumor Microenvironment and Its Role in Cancer Recurrence. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1225:89-98. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6_6
- Karsch-Bluman A., Feiglin A., Arbib E., Stern T., Shoval H., Schwob O., Berger M., Benny O. Tissue necrosis and its role in cancer progression. *Oncogene*. 2019;38(11):1920-1935. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0555-y>
- Yu J., Zhong B., Xiao Q., Du L., Hou Y., Sun H.S., Lu J.J., Chen X. Induction of programmed necrosis: A novel anti-cancer strategy for natural compounds. *Pharmacol. Ther.* 2020;214:107593. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107593>
- Zhao Q., Yang L.J., Zheng Y.B., Gong J.H. [Programmed Necrosis Inducers for Cancer Treatment]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2022;44(2):338-347. <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.13241>
- Knight T., Luedtke D., Edwards H., Taub J.W., Ge Y. A delicate balance - The BCL-2 family and its role in apoptosis, oncogenesis, and cancer therapeutics. *Biochem. Pharmacol.* 2019;162:250-261. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.01.015>
- Xu X., Lai Y., Hua Z.C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci. Rep.* 2019;39(1):BSR20180992. <https://doi.org/10.1042/BSR20180992>
- Cameiro B.A., El-Deiry W.S. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020;17(7):395-417. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
- Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Котиева В.М. Вторичная митохондриальная дисфункция как механизм противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(11):28-33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>
- Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Гибридных оловоорганических соединений - модуляторы апоптотических процессов в печени при однократном и многократном введении крысам линии Wistar. Уральский медицинский журнал. 2021;20(4):18-23. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>
- Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Шейко Е.А. Митохондрии трансформированной клетки как мишень противоопухолевого воздействия. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(2):92-108. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9>
- Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Шихлярова А.И., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Качесова П.С. Митохондриальная терапия способна тормозить развитие меланомы. *Вопросы онкологии*. 2022;68(3):348-349. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e21571
- Jang D., Lee A.H., Shin H.Y., Song H.R., Park J.H., Kang T.B., Lee S.R., Yang S.H. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- Muthusami S., Ramachandran I.K., Babu K.N., Krishnamoorthy S., Guruswamy A., Queimado L., Chaudhuri G., Ramachandran I. Role of Inflammation in the Development of Colorectal Cancer. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2021;21(1):77-90. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200909092908>
- Propper D.J., Balkwill F.R. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2022;19(4):237-253. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00588-9>
- Galdiero M.R., Marone G., Mantovani A. Cancer Inflammation and Cytokines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(8):a028662. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028662>

29. Powell I.J., Chinni S.R., Reddy S.S., Zaslavsky A., Gavande N. Pro-inflammatory cytokines and chemokines initiate multiple prostate cancer biologic pathways of cellular proliferation, heterogeneity and metastasis in a racially diverse population and underlie the genetic/biologic mechanism of racial disparity: Update. *Urol. Oncol.* 2021;39(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.08.019>
30. Montfort A., Colacios C., Levade T., Andrieu-Abadie N., Meyer N., Séguin B. The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019;10:1818. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01818>
31. Jiang M., Liu J., Yang D., Tross D., Li P., Chen F., Alam M., Faustman D.L., Oppenheim J.J., Chen X. A TNFR2 antibody by countering immunosuppression cooperates with HMG1 and R848 immune stimulants to inhibit murine colon cancer. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101(Pt A):108345. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108345>
32. Mercogliano M.F., Bruni S., Elizalde P.V., Schillaci R. Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2020;10:584. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00584>
33. Cruceriu D., Baldasici O., Balacescu O., Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cell. Oncol. (Dordr.)* 2020;43(1):1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
34. Gong K., Guo G., Beckley N., Zhang Y., Yang X., Sharma M., Habib A.A. Tumor necrosis factor in lung cancer: Complex roles in biology and resistance to treatment. *Neoplasia.* 2021;23(2):189-196. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.12.006>
35. Baram T., Rubinstein-Achiasaf L., Ben-Yaakov H., Ben-Baruch A. Inflammation-Driven Breast Tumor Cell Plasticity: Stemness/EMT, Therapy Resistance and Dormancy. *Front. Oncol.* 2021;10:614468. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614468>
36. Ben-Baruch A. Partners in crime: TNF α -based networks promoting cancer progression. *Cancer Immunol. Immunother.* 2020;69(2):263-273. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02435-4>
37. Liang C., Wang X., Zhang Z. ACOT11 promotes cell proliferation, migration and invasion in lung adenocarcinoma. *Transl. Lung Cancer Res.* 2020;9(5):1885-1903. <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-509>
38. Jiang M.-C. CAS (CSE1L) signaling pathway in tumor progression and its potential as a biomarker and target for targeted therapy. *Tumour Biol.* 2016;37(10):13077-13090. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5301-x>
39. Chang C.C., Kao W.Y., Liu C.Y., Su H.H., Kan Y.A., Lin P.Y., Ku W.C., Chang K.W., Yang R.N., Huang C.J. Butyrate supplementation regulates expression of chromosome segregation 1like protein to reverse the genetic distortion caused by p53 mutations in colorectal cancer. *Int. J. Oncol.* 2022;60(6):64. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5354>
40. Li Y., Yuan S., Liu J., Wang Y., Zhang Y., Chen X. CSE1L silence inhibits the growth and metastasis in gastric cancer by repressing GPNMB via positively regulating transcription factor MITF. *J. Cell Physiol.* 2020;235:2071-2079. <https://doi.org/10.1002/jcp.29107>
41. Luo Y., Qu X., Kan D. The microRNA-451a/chromosome segregation 1-like axis suppresses cell proliferation, migration, and invasion and induces apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. *Bioengineered.* 2021;12(1):6967-6980. <https://doi.org/10.1080/10.1080/21655979.2021.1975018>
42. Ye M., Chen Y., Liu J. Interfering with CSE1L/CAS inhibits tumour growth via C3 in triple-negative breast cancer. *Cell. Prolif.* 2022;55(5):e13226. <https://doi.org/10.1111/cpr.13226>
43. Nagashima S., Maruyama J., Honda K. CSE1L promotes nuclear accumulation of transcriptional coactivator TAZ and enhances invasiveness of human cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2021;297(1):100803. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100803>
44. Liu X.Y., Wang Y.H., Wang J., Quan J.K., Li X.D., Guan K.P. The role of CSE1L silencing in the regulation of proliferation and apoptosis via the AMPK/mTOR signaling pathway in chronic myeloid leukemia. *Hematology.* 2023;28(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2161201>
45. Zhou S., Zhang M., Zhou C., Meng Y., Yang H., Ye W. FLVCR1 Predicts Poor Prognosis and Promotes Malignant Phenotype in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Upregulating CSE1L. *Front. Oncol.* 2021;11:660955. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660955>
46. Campbell K.J., Tait S.W. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol.* 2018;8(5):180002. <https://doi.org/10.1098/rsob.180002>
47. Singh R., Letai A., Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019;20(3):175-193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
48. Peña-Blanco A., García-Sáez A.J. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018;285(3):416-431. <https://doi.org/10.1111/febs.14186>
49. Suvama V., Singh V., Murahari M. Current overview on the clinical update of Bcl-2 anti-apoptotic inhibitors for cancer therapy. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;862:172655. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172655>
50. Chi X.X., Zhang T., Chu X.L. The regulatory effect of gelsein on granulosa cell in ovary of rat with PCOS through Bcl-2 and Bax signaling pathways. *J. Vet. Med. Sci.* 2018;80(8):1348-1355. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0001>
51. Adams J.M., Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell Death Differ.* 2018;25(1):27-36. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.161>
52. Suraweera C.D., Banjara S., Hinds M.G., Kvensakul M. Metazoans and Intrinsic Apoptosis: An Evolutionary Analysis of the Bcl-2 Family. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7):3691. <https://doi.org/10.3390/ijms23073691>
53. Krishna S., Kumar S.B., Krishna M., Murahari M. Structure-based design approach of potential BCL-2 inhibitors for cancer chemotherapy. *Comput. Biol. Med.* 2021;134:104455. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104455>
54. Liu Q., Oesterlund E.J., Chi X., Pogmore J., Leber B., Andrews D.W. Bim escapes displacement by BH3-mimetic anti-cancer drugs by double-bolt locking both Bcl-XL and Bcl-2. *Elife.* 2019;12(8):e37689. <https://doi.org/10.7554/eLife.37689>
55. Mohamed D.A.W., Selim H.M., Elmazny A., Genena A., Nabil M.M. Apoptotic protease activating factor-1 gene and MicroRNA-484: A possible interplay in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;58:103502. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103502>
56. Noori A.R., Tashakor A., Nikkhal M., Eriksson L.A., Hosseinkhani S., Fearnhead H.O. Loss of WD2 subdomain of Apaf-1 forms an apoptosome structure which blocks activation of caspase-3 and caspase-9. *Biochimie.* 2021;180:23-29. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.10.013>
57. Wang N., Li R., Jia H., Xie H., Liu C., Jiang S., Zhang K., Lin P., Yu X. Apaf-1 interacting protein, a new target of microRNA-146a-3p, promotes prostate cancer cell development via the ERK1/2 pathway. *Cell Biol. Int.* 2022;46(7):1156-1168. <https://doi.org/10.1002/cbin.11796>
58. Shakeri R., Kheirollahi A., Davoodi J. Contribution of Apaf-1 to the pathogenesis of cancer and neurodegenerative diseases. *Biochimie.* 2021;190:91-110. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.07.004>
59. Ferrara N., Adams A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15(6):385-403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
60. Eswarappa S.M., Potdar A.A., Koch W.J., Fan Y., Vasu K., Lindner D., Willard B., Graham L.M., DiCorleto P.E., Fox P.L. Programmed translational readthrough generates antiangiogenic VEGF-Ax. *Cell.* 2014;157(7):1605-1618. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.033>
61. Ferrara N. VEGF and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2016;5(2):10. <https://doi.org/10.1167/tvst.5.2.10>
62. Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J. Biochem.* 2014;156(1):1-10. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu031>
63. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005;69(Suppl 3):4-10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
64. Melnicovic C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mişu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(2):455-467.
65. Pradeep C.R., Sunila E.S., Kuttan G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in tumor angiogenesis and malignancies. *Integr. Cancer Ther.* 2005;4(4):315-321. <https://doi.org/10.1177/1534735405282557>
66. Gianni-Barrera R., Butschkau A., Uccelli A., Certelli A., Valente P., Bartolomeo M., Groppa E., Burger M.G., Hlushchuk R., Heberer M., Schaefer D.J., Gürke L., Djonov V., Vollmar B., Banfi A. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation. *Angiogenesis.* 2018;21(4):883-900. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9634-5>
67. Daneluzzi C., Seyed Jafari S.M., Hunger R., Bossart S. The Immunohistochemical Assessment of Neoangiogenesis Factors in Squamous Cell Carcinomas and Their Precursors in the Skin. *J. Clin. Med.* 2022;11(15):4494. <https://doi.org/10.3390/jcm11154494>
68. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(5):1011-1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>
69. Pezzuto A., Carico E. Role of HIF-1 in Cancer Progression: Novel Insights. A Review. *Curr. Mol. Med.* 2018;18(6):343-351. <https://doi.org/10.2174/1566524018666181109121849>
70. Huang Y., Lin D., Taniguchi C.M. Hypoxia inducible factor (HIF) in the tumor microenvironment: friend or foe? *Sci. China Life Sci.*

- 2017;60(10):1114-1124. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9178-y>
71. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3(10):721-732. <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
 72. Quintero M., Mackenzie N., Brennan P.A. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004;30(5):465-468. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.03.008>
 73. Rashid M., Zadeh L.R., Baradaran B., Molavi O., Ghesmati Z., Sabzichi M., Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene.* 2021;798:145796. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145796>
 74. Zhou J., Schmid T., Schnitzer S., Brüne B. Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Lett.* 2006;237(1):10-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.028>
 75. Bacon A.L., Harris A.L. Hypoxia-inducible factors and hypoxic cell death in tumour physiology. *Ann. Med.* 2004;36(7):530-539. <https://doi.org/10.1080/07853890410018231>
 76. Appiah-Kubi K., Wang Y., Qian H., Wu M., Yao X., Wu Y., Chen Y. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers. *Tumour Biol.* 2016;37(8):10053-10066. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5069-z>
 77. Westermarck B. Platelet-derived growth factor. Tillväxtfaktor med stor patofysiologisk betydelse. [Platelet-derived growth factor. A growth factor of great physiopathological importance]. *Lakartidningen.* 1995;92(23):2397-2401.
 78. Sun J., Wang D.A., Jain R.K., Carie A., Paquette S., Ennis E., Blaskovich M.A., Baldini L., Coppola D., Hamilton A.D., Sebt S.M. Inhibiting angiogenesis and tumorigenesis by a synthetic molecule that blocks binding of both VEGF and PDGF to their receptors. *Oncogene.* 2005;24(29):4701-4709. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208391>
 79. Heldin C.H., Westermarck B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol. Rev.* 1999;79(4):1283-1316. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1283>
 80. Heldin C.H. Autocrine PDGF stimulation in malignancies. *Ups. J. Med. Sci.* 2012;117(2):83-91. <https://doi.org/10.3109/03009734.2012.658119>
 81. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81(9):1241-1257. <https://doi.org/10.4065/81.9.1241>
 82. Chen J., Yuan W., Wu L., Tang Q., Xia Q., Ji J., Liu Z., Ma Z., Zhou Z., Cheng Y., Shu X. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/Twist1 pathway. *Oncotarget.* 2017;8(6):9961-9973. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14283>
 83. Ostman A. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(4):275-286. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.002>
 84. Pietras K., Rubin K., Sjöblom T., Buchdunger E., Sjöquist M., Heldin C.H., Ostman A. Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy. *Cancer Res.* 2002;62(19):5476-5484.
 85. Wei F., Wang D., Wei J., Tang N., Tang L., Xiong F., Guo C., Zhou M., Li X., Li G., Xiong W., Zhang S., Zeng Z. Metabolic crosstalk in the tumor microenvironment regulates antitumor immunosuppression and immunotherapy resistance. *Cell Mol. Life Sci.* 2021;78(1):173-193. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03581-0>
 86. Zhang J., Qiao L., Liang N., Xie J., Luo H., Deng G., Zhang J. Vasculogenic mimicry and tumor metastasis. *J. BUON.* 2016;21(3):533-541.
 87. Liu J., Huang J., Yao W.Y., Ben Q.W., Chen D.F., He X.Y., Li L., Yuan Y.Z. The origins of vascularization in tumors. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2012;17(7):2559-2565. <https://doi.org/10.2741/4071>
 88. Delgado-Bellido D., Serrano-Saenz S., Fernández-Cortés M., Oliver F.J. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non-vascular VE-cadherin. *Mol. Cancer.* 2017;16(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0631-x>
 89. Sun B., Zhang S., Zhao X., Zhang W., Hao X. Vasculogenic mimicry is associated with poor survival in patients with mesothelial sarcomas and alveolar rhabdomyosarcomas. *Int. J. Oncol.* 2004;25(6):1609-1614.
 90. Wei X., Chen Y., Jiang X., Peng M., Liu Y., Mo Y., Ren D., Hua Y., Yu B., Zhou Y., Liao Q., Wang H., Xiang B., Zhou M., Li X., Li G., Li Y., Xiong W., Zeng Z. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol. Cancer.* 2021;20(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01288-1>
 91. Qiao K., Liu Y., Xu Z., Zhang H., Zhang H., Zhang C., Chang Z., Lu X., Li Z., Luo C., Liu Y., Yang C., Sun T. RNA m6A methylation promotes the formation of vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma via Hippo pathway. *Angiogenesis.* 2021;24(1):83-96. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09744-8>
 92. Peng Z., Wang J., Shan B., Li B., Peng W., Dong Y., Shi W., Zhao W., He D., Duan M., Cheng Y., Zhang C., Duan C. The long noncoding RNA LINC00312 induces lung adenocarcinoma migration and vasculogenic mimicry through directly binding YBX1. *Mol. Cancer.* 2018;17(1):167. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0920-z>
 93. Strasser A., Vaux DaL. Cell Death in the Origin and Treatment of Cancer. *Mol. Cell.* 2020;78(6):1045-1054. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.014>

References:

1. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoy AO, eds. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu.* Moscow : MNIOI im PA Gertsena - filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. (In Russ.).
2. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Targeted Ther.* 2020;5(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
3. Qi S, Deng S, Lian Z, Yu K. Novel Drugs with high efficacy against tumor angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6934. <https://doi.org/10.3390/ijms23136934>
4. Franzants EM, Kotieva IM, Sheiko EA. Pain as an independent form of the disease. *Russian Journal of Pain.* 2019;17(3):46-51. (In Russ). <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.32>
5. Kit OI, Franziantz M, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kotieva IM. Method of the melanoma B₁₆ malignant growth in mice modification with chronic pain. Patent of invention RUS №2650587 26.04.2017. Byul. №11. Available at: <file:///C:/Users/topopova.ov/Downloads/2650587.pdf>. Accessed: 13.04.2024. (In Russ).
6. Kit OI, Kotieva IM, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Tripitaki LK, Bandovkina VA, Rozenko LYa, Cheryarina ND, Pogorelova YA. Angiogenesis growth factors in the intact and pathologically changed skin of female mice with malignant melanoma, which develops on the background of chronic pain. *Russian Journal of Pain.* 2017;3-4(54):17-25. (In Russ).
7. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. *State Register of Medicines* [Electronic resource]. Moscow, 2021. (In Russ). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 09.04.2024.
8. Milayeva ER, Dodokhova MA, Shpakovsky DB, Antonenko TA, Safronenko AV, Kotieva IM, Komarova EF, Ganzhorn EV, Alkhusein-Kulyaginova S. Mechanisms of cytotoxic action of organotin compounds. *Biomedicine.* 2021;17(2):88-99. (In Russ). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99>
9. Bezborodova OA, Pankratov AA, Nemtsova ER, Venediktova YuB, Vorontsova MS, Engalycheva GN, Syubaev RD. Anti-tumor drugs: Planning preclinical efficacy and safety studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2020;10(2):96-110. (In Russ). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-96-110>
10. Vasiliev AN, Niyazov RR, Gavrishina EV, Dranitsyna MA, Kulichev DA. Problems of planning and conducting preclinical research in the Russian Federation. *Remedium.* 2017;9:6-19. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>
11. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Zhang S, Gong Z, Li X, Cao K, Deng H, He Y, Liao Q, Xiang B, Zhou M, Guo C, Zeng Z, Li G, Li X, Xiong W. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;30;39(1):204. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01709-5>
12. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(5):1106-1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
13. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M, Antonov AV, Arama E, Baehrecke EH, Barlev NA, Bazan NG, Bernassola F, Bertrand MJM, Bianchi K, Blagosklonny MV, Blomgren K, Borner C, Boya P, Brenner C, Campanella M, Candi E, Carmona-Gutierrez D, Cecconi F, Chan FK, Chandel NS, Cheng EH, Chipuk JE, Cidlowski JA, Ciechanover A, Cohen GM, Conrad M, Cubillos-Ruiz JR, Czabotar PE, D'Angiolella V, Dawson TM, Dawson VL, De Laurenzi V, De Maria R, Debatin KM, DeBerardinis RJ, Deshmukh M, Di Daniele N, Di Virgilio F, Dixit VM, Dixon SJ, Duckett CS, Dynlacht BD, El-Deiry WS, Elrod JW, Fimia GM, Fulda S, Garcia-Sáez AJ, Garg AD, Garrido C, Gavathiotis E, Golstein P, Gottlieb E, Green DR, Greene LA, Gronemeyer H, Gross A, Hajnoczky G, Hardwick JM, Harris IS, Hengartner MO, Hetz C, Ichijo

- H, Jäättelä M, Joseph B, Jost PJ, Juin PP, Kaiser WJ, Karin M, Kaufmann T, Kepp O, Kimchi A, Kitis RN, Klionsky DJ, Knight RA, Kumar S, Lee SW, Lemasters JJ, Levine B, Linkermann A, Lipton SA, Lockshin RA, López-Otín C, Lowe SW, Luedde T, Lugli E, MacFarlane M, Madeo F, Malewicz M, Malomi W, Manic G, Marine JC, Martin SJ, Martinou JC, Medema JP, Mehlen P, Meier P, Melino S, Miao EA, Molkentin JD, Moll UM, Muñoz-Pinedo C, Nagata S, Nuñez G, Oberst A, Oren M, Overholtzer M, Pagano M, Panaretakis T, Pasparakis M, Penninger JM, Pereira DM, Pervaiz S, Peter ME, Piacentini M, Pinton P, Prehn JHM, Puthalakath H, Rabinovich GA, Rehm M, Rizzuto R, Rodrigues CMP, Rubinsztein DC, Rudel T, Ryan KM, Sayan E, Scorrano L, Shao F, Shi Y, Silke J, Simon HU, Sistigu A, Stockwell BR, Strasser A, Szabadkai G, Tait SWG, Tang D, Tavernarakis N, Thorburn A, Tsujimoto Y, Turk B, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Vander Heiden MG, Villunger A, Virgin HW, Voutsden KH, Vucic D, Wagner EF, Walczak H, Wallach D, Wang Y, Wells JA, Wood W, Yuan J, Zakeri Z, Zhivotovsky B, Zitvogel L, Melino G, Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
14. Karsch-Bluman A, Benny O. Necrosis in the Tumor Microenvironment and Its Role in Cancer Recurrence. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1225:89-98. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6_6
 15. Karsch-Bluman A, Feiglin A, Arbib E, Stern T, Shoval H, Schwob O, Berger M, Benny O. Tissue necrosis and its role in cancer progression. *Oncogene.* 2019;38(11):1920-1935. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0555-y>
 16. Yu J, Zhong B, Xiao Q, Du L, Hou Y, Sun HS, Lu JJ, Chen X. Induction of programmed necrosis: A novel anti-cancer strategy for natural compounds. *Pharmacol Ther.* 2020;214. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107593>
 17. Zhao Q, Yang LJ, Zheng YB, Gong JH. [Programmed Necrosis Inducers for Cancer Treatment]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2022;44(2):338-347. <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.13241>
 18. Knight T, Luedtke D, Edwards H, Taub JW, Ge Y. A delicate balance - The BCL-2 family and its role in apoptosis, oncogenesis, and cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol.* 2019;162:250-261. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.01.015>
 19. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019;39(1):BSR20180992. <https://doi.org/10.1042/BSR20180992>
 20. Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(7):395-417. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
 21. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Milaeva ER, Shpakovsky DB, Trepel VG, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Kotieva VM. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of antitumor and antimetastatic action of hybrid organotin compounds *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2021;24(11):28-33. (In Russ). <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>
 22. Dodokhova MA, Kotieva IM, Safronenko AV, Trepel VG, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovskiy DB, Milaeva ER. Hybrid organotin compounds — modulators of apoptotic processes in the liver when administered once and repeatedly to Wistar rats. *Ural Medical Journal.* 2021;20(4):18-23. (In Russ). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>
 23. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Sheiko EA. *Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(2):92-108. (In Russ). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9>
 24. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, Cheryarina ND, Surikova EI, Bandovkina VA, Nemashkalova LA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kachesova PS. Mitokhondrial'naya terapiya sposobna tormozit' razvitiye melanomy. *Problems in oncology.* 2022;68(3):348-349. (In Russ). https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e21571
 25. Jang D, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
 26. Muthusami S, Ramachandran IK, Babu KN, Krishnamoorthy S, Guruswamy A, Queimado L, Chaudhuri G, Ramachandran I. Role of Inflammation in the Development of Colorectal Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(1):77-90. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200909092908>
 27. Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):237-253. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00588-9>
 28. Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer Inflammation and Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(8):a028662. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028662>
 29. Powell IJ, Chinni SR, Reddy SS, Zaslavsky A, Gavande N. Pro-inflammatory cytokines and chemokines initiate multiple prostate cancer biologic pathways of cellular proliferation, heterogeneity and metastasis in a racially diverse population and underlie the genetic/biologic mechanism of racial disparity: Update. *Urol Oncol.* 2021;39(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.08.019>
 30. Montfort A, Colacios C, Levade T, Andrieu-Abadie N, Meyer N, Séguin B. The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:1818. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01818>
 31. Jiang M, Liu J, Yang D, Tross D, Li P, Chen F, Alam M, Faustman DL, Oppenheim JJ, Chen X. A TNFR2 antibody by countering immunosuppression cooperates with HMG1 and R848 immune stimulants to inhibit murine colon cancer. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt A):108345. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108345>
 32. Mercogliano MF, Bruni S, Elizalde PV, Schillaci R. Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:584. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00584>
 33. Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol (Dordr).* 2020;43(1):1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
 34. Gong K, Guo G, Beckley N, Zhang Y, Yang X, Sharma M, Habib AA. Tumor necrosis factor in lung cancer: Complex roles in biology and resistance to treatment. *Neoplasia.* 2021;23(2):189-196. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.12.006>
 35. Baram T, Rubinstein-Achiasaf L, Ben-Yaakov H, Ben-Baruch A. Inflammation-Driven Breast Tumor Cell Plasticity: Stemness/EMT, Therapy Resistance and Dormancy. *Front Oncol.* 2021;10:614468. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614468>
 36. Ben-Baruch A. Partners in crime: TNF α -based networks promoting cancer progression. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(2):263-273. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02435-4>
 37. Liang C, Wang X, Zhang Z. ACOT11 promotes cell proliferation, migration and invasion in lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(5):1885-1903. <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-509>
 38. Jiang M-C. CAS (CSE1L) signaling pathway in tumor progression and its potential as a biomarker and target for targeted therapy. *Tumor Biol.* 2016;37(10):13077-13090. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5301-x>
 39. Chang CC, Kao WY, Liu CY, Su HH, Kan YA, Lin PY, Ku WC, Chang KW, Yang RN, Huang CJ. Butyrate supplementation regulates expression of chromosome segregation 1like protein to reverse the genetic distortion caused by p53 mutations in colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2022;60(6):64. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5354>
 40. Li Y, Yuan S, Liu J, Wang Y, Zhang Y, Chen X. CSE1L silence inhibits the growth and metastasis in gastric cancer by repressing GPNMB via positively regulating transcription factor MTF1. *J Cell Physiol.* 2020;235:2071-2079. <https://doi.org/10.1002/jcp.29107>
 41. Luo Y, Qu X, Kan D. The microRNA-451a/chromosome segregation 1-like axis suppresses cell proliferation, migration, and invasion and induces apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. *Bioengineered.* 2021;12(1):6967-6980. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1975018>
 42. Ye M, Chen Y, Liu J. Interfering with CSE1L/CAS inhibits tumour growth via C3 in triple-negative breast cancer. *Cell Prolif.* 2022;55(5):e13226. <https://doi.org/10.1111/cpr.13226>
 43. Nagashima S, Maruyama J, Honda K. CSE1L promotes nuclear accumulation of transcriptional coactivator TAZ and enhances invasiveness of human cancer cells. *J Biol Chem.* 2021;297(1):100803. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100803>
 44. Liu XY, Wang YH, Wang J, Quan JK, Li XD, Guan KP. The role of CSE1L silencing in the regulation of proliferation and apoptosis via the AMPK/mTOR signaling pathway in chronic myeloid leukaemia. *Hematology.* 2023;28(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2161201>
 45. Zhou S, Zhang M, Zhou C, Meng Y, Yang H, Ye W. FLVCR1 Predicts Poor Prognosis and Promotes Malignant Phenotype in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Upregulating CSE1L. *Front Oncol.* 2021;11:660955. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660955>
 46. Campbel KJ, Tait SW. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol.* 2018;8(5):180002. <https://doi.org/10.1098/rsob.180002>
 47. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(3):175-193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
 48. Peña-Blanco A, García-Sáez AJ. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018;285(3):416-431. <https://doi.org/10.1111/febs.14186>
 49. Suvama V, Singh V, Murahari M. Current overview on the clinical update of Bcl-2 anti-apoptotic inhibitors for cancer therapy. *Eur J Pharmacol.* 2019;862:172655. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172655>

50. Chi XX, Zhang T, Chu XL. The regulatory effect of genistein on granulosa cell in ovary of rat with PCOS through Bcl-2 and Bax signaling pathways. *J Vet Med Sci.* 2018;80(8):1348-1355. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0001>
51. Adams JM, Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell Death Differ.* 2018;25(1):27-36. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.161>
52. Suraweera CD, Banjara S, Hinds MG, Kvensakul M. Metazoans and Intrinsic Apoptosis: An Evolutionary Analysis of the Bcl-2 Family. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3691. <https://doi.org/10.3390/ijms23073691>
53. Krishna S, Kumar SB, Krishna M, Murahari M. Structure-based design approach of potential BCL-2 inhibitors for cancer chemotherapy. *Comput Biol Med.* 2021;134:104455. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104455>
54. Liu Q, Oesterlund EJ, Chi X, Pogmore J, Leber B, Andrews DW. Bim escapes displacement by BH3- mimetic anti-cancer drugs by double-bolt locking both Bcl-XL and Bcl-2. *Elife.* 2019;12(8):e37689. <https://doi.org/10.7554/eLife.37689>
55. Mohamed DAW, Selim HM, Elmazny A, Genena A, Nabil MM. Apoptotic protease activating factor-1 gene and MicroRNA-484: A possible interplay in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103502. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103502>
56. Noori AR, Tashakor A, Nikkhal M, Eriksson LA, Hosseinkhani S, Fearhead HO. Loss of WD2 subdomain of Apaf-1 forms an apoptosome structure which blocks activation of caspase-3 and caspase-9. *Biochimie.* 2021;180:23-29. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.10.013>
57. Wang N, Li R, Jia H, Xie H, Liu C, Jiang S, Zhang K, Lin P, Yu X. Apaf-1 interacting protein, a new target of microRNA-146a-3p, promotes prostate cancer cell development via the ERK1/2 pathway. *Cell Biol Int.* 2022;46(7):1156-1168. <https://doi.org/10.1002/cbin.11796>
58. Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Contribution of Apaf-1 to the pathogenesis of cancer and neurodegenerative diseases. *Biochimie.* 2021;190:91-110. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.07.004>
59. Ferrara N, Adams AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(6):385-403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
60. Eswarappa SM, Potdar AA, Koch WJ, Fan Y, Vasu K, Lindner D, Willard B, Graham LM, DiCorleto PE, Fox PL. Programmed translational readthrough generates antiangiogenic VEGF-Ax. *Cell.* 2014;157(7):1605-18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.033>
61. Ferrara N. VEGF and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(2):10. <https://doi.org/10.1167/tvst.5.2.10>
62. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem.* 2014;156(1):1-10. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu031>
63. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005;69(Suppl 3):4-10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
64. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mihu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-467.
65. Pradeep CR, Sunila ES, Kuttan G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in tumor angiogenesis and malignancies. *Integr Cancer Ther.* 2005;4(4):315-321. <https://doi.org/10.1177/1534735405282557>
66. Gianni-Barera R, Butschkau A, Uccelli A, Certelli A, Valente P, Bartolomeo M, Groppa E, Burger MG, Hlushchuk R, Heberer M, Schaefer DJ, Gürke L, Djonov V, Vollmar B, Banfi A. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation. *Angiogenesis.* 2018;21(4):883-900. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9634-5>
67. Daneluzzi C, Seyed Jafari SM, Hunger R, Bossart S. The Immunohistochemical Assessment of Neoangiogenesis Factors in Squamous Cell Carcinomas and Their Precursors in the Skin. *J Clin Med.* 2022;11(15):4494. <https://doi.org/10.3390/jcm11154494>
68. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1011-1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>
69. Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in Cancer Progression: Novel Insights. A Review. *Curr Mol Med.* 2018;18(6):343-351. <https://doi.org/10.2174/1566524018666181109121849>
70. Huang Y, Lin D, Taniguchi CM. Hypoxia inducible factor (HIF) in the tumor microenvironment: friend or foe? *Sci China Life Sci.* 2017;60(10):1114-1124. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9178-y>
71. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(10):721-732. <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
72. Quintero M, Mackenzie N, Brennan PA. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(5):465-468. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.03.008>
73. Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene.* 2021;798:145796. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145796>
74. Zhou J, Schmid T, Schnitzer S, Brüne B. Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Lett.* 2006;237(1):10-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.028>
75. Bacon AL, Harris AL. Hypoxia-inducible factors and hypoxic cell death in tumour physiology. *Ann Med.* 2004;36(7):530-539. <https://doi.org/10.1080/07853890410018231>
76. Appiah-Kubi K, Wang Y, Qian H, Wu M, Yao X, Wu Y, Chen Y. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers. *Tumour Biol.* 2016;37(8):10053-10066. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5069-z>
77. Westermark B. Platelet-derived growth factor. Tillväxtfaktor med stor patofysiologisk betydelse [Platelet-derived growth factor. A growth factor of great physiopathological importance]. *Lakartidningen.* 1995;92(23):2397-2401.
78. Sun J, Wang DA, Jain RK, Carie A, Paquette S, Ennis E, Blaskovich MA, Baldini L, Coppola D, Hamilton AD, Sebti SM. Inhibiting angiogenesis and tumorigenesis by a synthetic molecule that blocks binding of both VEGF and PDGF to their receptors. *Oncogene.* 2005;24(29):4701-4709. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208391>
79. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev.* 1999;79(4):1283-1316. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1283>
80. Heldin CH. Autocrine PDGF stimulation in malignancies. *Ups J Med Sci.* 2012;117(2):83-91. <https://doi.org/10.3109/03009734.2012.658119>
81. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(9):1241-1257. <https://doi.org/10.4065/81.9.1241>
82. Chen J, Yuan W, Wu L, Tang Q, Xia Q, Ji J, Liu Z, Ma Z, Zhou Z, Cheng Y, Shu X. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/Twist1 pathway. *Oncotarget.* 2017;8(6):9961-9973. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14283>
83. Ostman A. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(4):275-286. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.002>
84. Pietras K, Rubin K, Sjöblom T, Buchdunger E, Sjöquist M, Heldin CH, Ostman A. Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy. *Cancer Res.* 2002;62(19):5476-5484.
85. Wei F, Wang D, Wei J, Tang N, Tang L, Xiong F, Guo C, Zhou M, Li X, Li G, Xiong W, Zhang S, Zeng Z. Metabolic crosstalk in the tumor microenvironment regulates antitumor immunosuppression and immunotherapy resistance. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(1):173-193. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03581-0>
86. Zhang J, Qiao L, Liang N, Xie J, Luo H, Deng G, Zhang J. Vasculogenic mimicry and tumor metastasis. *J BUON.* 2016;21(3):533-541.
87. Liu J, Huang J, Yao WY, Ben QW, Chen DF, He XY, Li L, Yuan YZ. The origins of vascularization in tumors. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17(7):2559-2565. <https://doi.org/10.2741/4071>
88. Delgado-Bellido D, Serrano-Saenz S, Fernández-Cortés M, Oliver FJ. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non-vascular VE-cadherin. *Mol Cancer.* 2017;16(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0631-x>
89. Sun B, Zhang S, Zhao X, Zhang W, Hao X. Vasculogenic mimicry is associated with poor survival in patients with mesothelial sarcomas and alveolar rhabdomyosarcomas. *Int J Oncol.* 2004;25(6):1609-1614.
90. Wei X, Chen Y, Jiang X, Peng M, Liu Y, Mo Y, Ren D, Hua Y, Yu B, Zhou Y, Liao Q, Wang H, Xiang B, Zhou M, Li X, Li G, Li Y, Xiong W, Zeng Z. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol Cancer.* 2021;20(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01288-1>
91. Qiao K, Liu Y, Xu Z, Zhang H, Zhang H, Zhang C, Chang Z, Lu X, Li Z, Luo C, Liu Y, Yang C, Sun T. RNA m6A methylation promotes the formation of vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma via Hippo pathway. *Angiogenesis.* 2021;24(1):83-96. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09744-8>
92. Peng Z, Wang J, Shan B, Li B, Peng W, Dong Y, Shi W, Zhao W, He D, Duan M, Cheng Y, Zhang C, Duan C. The long noncoding RNA LINC00312 induces lung adenocarcinoma migration and vasculogenic mimicry through directly binding YBX1. *Mol Cancer.* 2018;17(1):167. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0920-z>
93. Strasser A, Vaux DaL. Cell Death in the Origin and Treatment of Cancer. *Mol Cell.* 2020;78(6):1045-1054. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.014>

Сведения об авторах

Акименко Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29), биолог высшей категории патологоанатомического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону» (344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а).

Вклад в статью: анализ литературных источников, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8792-6911

Воронова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29), заведующая патологоанатомическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону» (344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а), главный врач ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро» (344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170А).

Вклад в статью: идея написания статьи, оценка маркеров с практической точки зрения.

ORCID: 0000-0003-2976-0794

Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).

Вклад в статью: анализ литературных источников, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров.

ORCID: 0000-0001-5123-5289

Корниенко Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).

Вклад в статью: анализ литературных источников, оформление статьи.

ORCID: 0000-0003-0485-5869

Гулян Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).

Вклад в статью: анализ литературных источников, оформление статьи.

ORCID: 0000-0001-6023-8916

Додохова Маргарита Авдеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, заведующая ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).

Вклад в статью: анализ литературных источников, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3104-827X

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).

Вклад в статью: анализ литературных источников, идея написания статьи.

ORCID: 0000-0002-2796-9466

Статья поступила: 22.02.2024 г.

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Marina A. Akimenko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation); Biologist, Department of Pathology, Clinical Hospital "Russian Railways Medicine" (92a, Varfolomeeva Street, Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8792-6911

Dr. Olga V. Voronova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Forensic Medicine, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation); Head of the Department of Pathology, Clinical Hospital "Russian Railways Medicine" (92a, Varfolomeeva Street, Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation), the Chief physician of the Pathologic and Anatomical Bureau (170A Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0003-2976-0794

Dr. Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, MD, Assistant Professor, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0001-5123-5289

Dr. Natalia A. Kornienko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0485-5869

Dr. Marina V. Gulyan, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0001-6023-8916

Prof. Margarita A. Dodokhova, MD, DSc, Professor, Department of Pathophysiology, Head of the Central Research Laboratory, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3104-827X

Prof. Inga M. Kotieva, MD, DSc, Head of the Department of Pathophysiology, Chief Scientific Officer, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0002-2796-9466

Received: 22.02.2024

Accepted: 30.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.