

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-040>

## Особенности содержания VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в ткани опухоли и крови больных раком эндометрия в зависимости от гистологической структуры

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина, Н. Д. Черярина, Т. И. Моисеенко, А. П. Меньшенина, М. А. Рогозин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

**Контакты:** Ирина Валерьевна Нескубина [neskubina.irina@mail.ru](mailto:neskubina.irina@mail.ru)

**Актуальность:** Серозная (СРЭ) и светлоклеточная карциномы эндометрия (СвРЭ) являются редкими формами рака эндометрия (РЭ) и отличаются агрессивным течением.

**Цель:** Оценка различий в содержании факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и их растворимых рецепторов (sVEGF-R) в ткани опухолей эндометрия и крови больных различными типами рака эндометрия.

**Материалы и методы:** Обследована 21 больная СвРЭ: 71,5% с I–II стадией и 28,5% с III–IV стадиями процесса, а также 20 больных СРЭ: 80% — с I–II, 20% — с III–IV стадиями. У всех была опухоль high grade G3. Группу контроля составили пациентки с эндометриодной карциномой G3 (ЭР): 75 с I–II, 25% — с III–IV стадиями. В качестве показателей нормы использовали данные в образцах интактного эндометрия, полученные от пациенток, прооперированных по поводу миомы матки (n = 20) и кровь условно здоровых женщин (n = 20). В 10% гомогенатах образцов опухоли, интактного эндометрия и в образцах крови больных методом ИФА определяли уровень VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R2. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0.

**Результаты:** Содержание VEGF-A было выше в образцах опухоли в 1,8–2 раза по сравнению с интактным эндометрием, а в крови — в 3,8–12 раз выше по сравнению с показателями доноров. Содержание VEGF-A в ткани эндометрия у онкологических больных не имело зависимости от гистоструктуры, в крови маркер был значимо выше у пациенток с редкими формами РЭ по сравнению с ЭР. Уровень sVEGF-R1 в крови и опухоли превышал показатели нормы. Соотношение VEGF-A/sVEGF-R1 при ЭР не имело отличий от показателей нормы, тогда как у больных СвРЭ и СРЭ этот показатель в образцах опухоли снижался, а в крови повышался по сравнению с донорами. Содержание VEGF-C в опухоли превышало показатели в интактном эндометрии у всех онкологических больных, но статистически значимо выше при СвРЭ и СРЭ по сравнению с ЭР. Концентрация sVEGF-R2 при редких формах рака в опухоли была снижена. Уровень VEGF-C в крови больных ЭР, СвРЭ и СРЭ был выше показателей здоровых доноров в 1,5–1,6 раза вне зависимости от гистологической структуры рака эндометрия, тогда как sVEGF-R2 не имел достоверных отличий от здоровых доноров.

**Заключение:** Выраженная активация sVEGF-R1 и ингибирование sVEGF-R2, обнаруженные при СвРЭ и СРЭ дает основание предполагать, что в опухоли при редких гистологических формах рака эндометрия, наряду с процессами ангиогенеза, имеет место васкулогенная мимикрия, вносящая свой вклад в агрессивность этих раков.

**Ключевые слова:** Рак эндометрия, VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R2, опухоль, кровь.

**Для цитирования:** Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И. и соавт. Особенности содержания VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в ткани опухоли и крови больных раком эндометрия в зависимости от гистологической структуры. Злокачественные опухоли 2025;15(1):46–54. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-040>

## Specifics of VEGF-A, VEGF-C and their receptors levels in the tumor and blood of patients with endometrial cancer depending on the histological type

Е. М. Frantsiants, V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, N. D. Cheryarina, T. I. Moiseenko, A. P. Menshenina, M. A. Rogozin

National Medical Research Centre for Oncology; 63 14 liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

**Contacts:** Irina Valerievna Neskubina [neskubina.irina@mail.ru](mailto:neskubina.irina@mail.ru)

**Background:** Serous endometrial carcinoma (SEC) and clear cell endometrial carcinoma (CCC) are rare forms of endometrial cancer (EC) characterized by an aggressive clinical course.

**Purpose of the study:** Evaluation of differences in the content of vascular endothelial growth factors (VEGF) and their soluble receptors (sVEGF-R) in endometrial tumor tissue and blood of patients with various types of EC.

**Materials and methods:** The study included 21 patients with CCC (71.5% with stage I–II, 28.5% with stage III–IV), as well as 20 patients with SEC (80% with stage I–II, 20% with stage III–IV). All had high grade G3 tumors. The control group included patients with endometrioid endometrial carcinoma G3 (EEC): 75 with stage I–II, 25% with stage III–IV. Samples of intact endometrium obtained from patients who underwent surgical procedures for uterine fibroids (n = 20) and blood samples from conditionally healthy women (n = 20) served as the normal parameters. The levels of VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, and sVEGF-R2 were determined by ELISA in 10% of homogenates of tumor samples, intact endometrium, and blood samples. Statistical processing of the obtained results was performed using the Statistica 10.0 program.

**Results:** The level of VEGF-A was found to be elevated in tumor samples by 1.8–2 times compared to intact endometrium, and in the blood by 3.8–12 times compared to donor values. The VEGF-A level in the endometrial tissue of cancer patients did not demonstrate a dependence on histology, while in the blood it exhibited a statistically significant increase in patients with rare forms of EC compared to EEC. The sVEGF-R1 levels in the blood and tumor samples were found to exceed standard values, with the highest levels observed in rare forms of EC. The VEGF-A/sVEGF-R1 ratio in EEC did not differ from the normal values, whereas in patients with CCC and SEC, the ratio decreased in tumor samples and increased in the blood compared to donors. The analysis further revealed that the concentration of VEGF-C in the tumor samples was higher than the values observed in the intact endometrium in all cancer patients. However, a statistically significant increase in the level of VEGF-C was observed in CCC and SEC compared to EEC. Conversely, the level of sVEGF-R2 in rare forms of cancer in the tumor was reduced. The level of VEGF-C in the blood of patients with EEC, CCC, and SEC was 1.5–1.6 times higher than that of healthy donors, regardless of the histological structure of endometrial cancer, while sVEGF-R2 did not have reliable differences from healthy donors.

**Conclusion:** The pronounced activation of sVEGF-R1 and inhibition of sVEGF-R2, as detected in CCC and SEC, suggests that in tumors of rare histological forms of endometrial cancer, along with angiogenesis processes, vasculogenic mimicry occurs, contributing to the aggressiveness of these cancers.

**Keywords:** Endometrial cancer, VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R2, tumor, blood.

**For citation:** Frantsiants E.M., Bandovkina V.A., Surikova E.I., et al. Specifics of VEGF-A, VEGF-C and their receptors levels in the tumor and blood of patients with endometrial cancer depending on the histological type. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(1):46–54 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-040>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия является наиболее распространённым злокачественным заболеванием женской репродуктивной системы [1]. Помимо установленных прогностических факторов при раке эндометрия, таких как гистологическая степень злокачественности, стадия, глубина инвазии в миометрий и метастазы в тазовых лимфатических узлах, было обнаружено, что ангиогенез также связан с классификацией и прогнозом [2].

Рост опухоли и метастазирование зависят от ангиогенеза, который играет ключевую роль в процессе развития, прогрессирования и регрессии опухоли [3]. Ангиогенез не только обеспечивает опухолевые клетки питательными веществами и кислородом, но и служит каналом, по которому клетки могут выводить отходы жизнедеятельности. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) является наиболее значимым проангиогенным фактором в опухолях, а транскрипция VEGF-A может активироваться гипоксией [4]. Существует множество доказательств того, что доступность кислорода играет решающую роль в регулировании ангиогенеза опухолей. Например, гипоксическая внутриопухолевая среда может способствовать образованию кровеносных сосудов, повышая уровень белка VEGF-A [5]. В условиях гипоксии индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$

(HIF-1 $\alpha$ ) перемещается в ядро, где образует гетеродимер с HIF-1 $\beta$  и связывается с чувствительными к гипоксии элементами различных генов, включая VEGF-A.

Несколько сигнальных путей способствуют такой активности в качестве стимуляторов, действующих синергически с VEGF и рецепторами фактора роста эндотелия сосудов (sVEGF-R). VEGF — это мощный агент, стимулирующий ангиогенез, который действует как специфический митоген для эндотелиальных клеток сосудов через специфические рецепторы на поверхности клеток. И VEGF, и его рецептор экспрессируются на высоком уровне в метастатических карциномах толстой кишки человека и в эндотелиальных клетках, ассоциированных с опухолью, а выработка этих двух белков напрямую коррелирует со степенью васкуляризации опухоли [6]. Согласно распространённой гипотезе, клетки, образующие новую выстилку кровеносных сосудов, которые реагируют на опухолевые цитокины, относятся к примитивным бластам как гемопоэтического, так и эндотелиального происхождения. VEGF-A — это специфический для эндотелиальных клеток фактор роста, который регулирует ангиогенез как в нормальных, так и в патологических условиях [7]. Среди ангиогенных факторов роста VEGF-A играет ключевую роль в пролиферации эндотелиальных клеток и повышенной проницаемости кровеносных сосудов, связанных с опухолью [8].

Хотя VEGF в основном воздействует на эндотелиальные клетки, было показано, что этот фактор оказывает множественное воздействие на другие типы клеток. Существует несколько родственных генов, включая VEGF-B, VEGF-C и фактор роста плаценты (PlGF), однако наибольшее внимание уделяется VEGF-A из-за его ключевой роли в регуляции ангиогенеза во время гомеостаза и при заболеваниях. VEGF необходим для физиологического сосудистого гомеостаза в различных клетках и тканях, также было доказано, что он играет важную роль в молекулярном патогенезе роста и метастазирования опухолей. VEGF-C — это белок, высокая экспрессия которого указывает на повышенную проницаемость сосудов и усиление неоваскуляризации и лимфоангиогенеза [9]. С одной стороны, он может вызывать неоваскуляризацию вокруг раковых клеток, разрушая эндотелиальные клетки, с другой стороны, VEGF-C может способствовать экстравазации фибриногена, повышать проницаемость сосудов и способствовать образованию кровеносных сосудов вокруг раковых клеток, тем самым усиливая их способность к инвазии [10].

В настоящее время отсутствуют данные о роли факторов неоангио- и лимфангиогенеза в агрессивном течении разных форм рака эндометрия (РЭ). Сравнительные исследования исходных характеристик опухолей и связанных с ними различий в прогнозе течения эндометриоидной аденокарциномы и редких неэндометриоидных патологических подтипов РЭ немногочисленны. В частности, Zhang G. и соавторами (2023) было показано ухудшение показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при серозной и светлоклеточной карциномах РЭ, в отличие от смешанного подтипа, что свидетельствует об их негативном влиянии на прогноз [11]. Задачей исследователей является оценка роли ангиогенных факторов в патогенезе различных гистотипов опухолей эндометрия.

Целью исследования явилась оценка различий в содержании факторов роста эндотелия сосудов и их растворимых рецепторов в ткани опухолей эндометрия и крови больных различными типами рака эндометрия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включена 41 пациентка с редкими формами РЭ: светлоклеточного (СвРЭ,  $n = 21$ ) и серозного рака (СРЭ,  $n = 20$ ); все проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. Среди больных СвРЭ 42,9% ( $n = 9$ ) имели опухоли I стадии, 28,6% ( $n = 6$ ) — II стадии. Среди больных СРЭ 55% ( $n = 11$ ) имели I стадию, 25% ( $n = 5$ ) — II стадию. Распространенный опухолевый процесс (III и IV стадии) отмечен при СРЭ в 20% ( $n = 4$ ), при СвРЭ в 28,5% ( $n = 6$ ). У всех больных степень дифференцировки соответствовала G3. Больные с эндометриоидной карциномой эндометрия (high grade — G3) составили группу контроля. Среди них 60% ( $n = 12$ ) имели опухоли I стадии, 15% ( $n = 3$ ) — II стадии, остальные 25%

больных ( $n = 5$ ) имели распространенный опухолевый процесс (III и IV стадии). В качестве показателей нормы использовали данные в образцах интактного эндометрия, полученные от пациенток, прооперированных по поводу миомы матки ( $n = 20$ ), и кровь условно здоровых женщин ( $n = 20$ ). Средний возраст больных РЭ составил 57 лет, с миомой матки — 55 лет. Возраст менархе во всех группах не отличался. Среднее количество родов и абортов, а также срок наступления менопаузы у больных РЭ и миомой матки существенно не отличались. При анализе коморбидной гинекологической патологии хронический метрэндоцитрит выявлен у 40% больных миомой матки, у больных редкими формами РЭ метрэндоцитрит встречался менее чем в 10% случаев. Сопутствующий аденомиоз отмечен в 85% случаев при миоме матки, и лишь в 14–15% при РЭ. Ожирением (ИМТ > 30) страдали 14% больных СвРЭ и 20% больных СРЭ, у больных миомой матки сопутствующее ожирение встречалось в 50% случаев. В 10% гомогенатах образцов опухоли матки и интактного эндометрия, а также в образцах крови с использованием стандартных ИФА наборов определяли уровень VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R2 (Cusabio, Китай). Проводили расчет коэффициентов соотношения показателей VEGF к растворимым рецепторам. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро–Уилка). Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего. Сравнение количественных данных в независимых выборках проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса, дальнейшие апостериорные сравнения — с использованием критерия Манна–Уитни с корректировкой уровня значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели факторов роста и их рецепторов в образцах интактного и опухолевого эндометрия, а также в крови больных представлены в таблицах 1 и 2.

Найдено, что уровень VEGF-A в ткани эндометриоидного рака (ЭР), светлоклеточного (СвРЭ) и серозного рака (СРЭ) был выше, чем в ткани интактного эндометрия (ИЭ) в 1,8 раза, 2,0 раза и 1,9 раза соответственно, а уровень sVEGF-R1-в 1,4 раза, 6,7 раза и 4,3 раза соответственно. При этом, уровень свободного VEGF-A, определяемого по соотношению VEGF-A/sVEGF-R1, в ткани ЭР не имел достоверных отличий от ткани ИЭ, тогда как в ткани СвРЭ и СРЭ был снижен в 3,2 раза и 2,3 раза.

Не найдено достоверных отличий в уровне VEGF-A между показателями в ткани опухоли рака эндометрия различной гистологической структуры, в то время как уровень sVEGF-R1 имел выраженные отличия. Так, наименьшее количество определялось в ткани ЭР; в ткани СвРЭ и СРЭ

его уровень был выше показателя при ЭР в 4,8 раза и 3 раза соответственно. Показатель VEGF-A/sVEGF-R1 в ткани ЭР был выше, чем в ткани СвРЭ и СРЭ в 3,9 раза и 2,8 раза.

При сравнении ткани СвРЭ и СРЭ было отмечена только разница в уровне VEGF-R1-в СвРЭ выше в 1,6 раза и в уровне VEGF-A/sVEGF-R1-в СвРЭ ниже в 1,4 раза.

Изучение уровня VEGF-A в крови больных ЭР, СвРЭ и СРЭ показало повышение его относительно такового у здоровых доноров в 3,8 раза, 6,5 раза и 12 раз соответственно. sVEGF-R1 в крови больных ЭР был повышен в 4,4 раза, а при СвРЭ и СРЭ в среднем в 1,6 раза по сравнению с нормой. Уровень VEGF-A/sVEGF-R1 в крови больных ЭР не имел достоверных отличий от показателей доноров, а при СвРЭ и СРЭ был выше в 3,6 раза и 7,5 раза.

При сравнении уровня VEGF-A в крови больных ЭР, СвРЭ и СРЭ оказалось, что он был выше при СвРЭ и СРЭ относительно значений при ЭР в 1,7 раза и 3,1 раза соответственно, а уровень sVEGF-R1-ниже в 2,6 раза и 2,8 раза. Поэтому показатель VEGF-A/sVEGF-R1 в крови больных

СвРЭ и СРЭ был выше значений при ЭР в 4,2 раза и 8,7 раза соответственно.

Далее мы изучили уровень VEGF-C и sVEGF-R2, результаты представлены в таблице 2.

Было установлено, что уровень VEGF-C в ткани эндометриального рака (ЭР), светлоклеточного (СвРЭ) и серозного рака (СРЭ) был выше, чем в ткани интактного эндометрия (ИЭ) в 1,8 раза, 3,3 раза и 3,1 раза соответственно. Относительно ЭР уровень VEGF-C в СвРЭ и СРЭ был выше в среднем в 1,7 раза. Уровень sVEGF-R2 в ткани ЭР не имел достоверных отличий от показателя в интактном эндометрии, а в ткани СвРЭ и СРЭ был снижен в 1,7 раза и 1,5 раза соответственно, как относительно интактной ткани, так и ткани ЭР.

Показатель VEGF-C/sVEGF-R2 в ткани ЭР, СвРЭ и СРЭ был повышен относительно интактного эндометрия в 1,9 раза, 6 раз и 4 раза соответственно, но в ткани ЭР этот показатель был ниже, чем в ткани СвРЭ и СРЭ в 3,2 раза и 2,2 раза.

Изучение уровня VEGF-C в крови больных ЭР, СвРЭ и СРЭ показало повышение его относительно показателей здоровых доноров в 1,5–1,6 раза вне зависимости от

**Таблица 1. Содержание VEGF-A, sVEGF-R1 и их соотношение в ткани и крови больных раком эндометрия**

Table 1. The content of VEGF-A, sVEGF-R1 and their ratio in the tissue and blood of patients with endometrial cancer

Образцы		VEGF-A	sVEGF-R1	VEGF-A/ sVEGF-R1
Миома матки	Интактный эндометрий (пг/г тк.)	165,6 ± 18,9	9,4 ± 0,83	18,5 ± 2,1
Здоровые доноры	Кровь (пг/мл)	35,2 ± 3,6	0,7 ± 0,05	52,6 ± 6,6
Эндометриодный рак G3	Опухоль (пг/г тк.)	292,3 ± 32,2 p <sup>1</sup> = 0,0032	13,3 ± 1,4 p <sup>1</sup> = 0,0242	22,5 ± 2,0
	Кровь (пг/мл)	134,5 ± 11,6 p <sup>1</sup> = 0,0000	3,1 ± 0,33 p <sup>1</sup> = 0,0000	45,4 ± 3,0
Светлоклеточный рак эндометрия	Опухоль (пг/г тк.)	336,2 ± 31,9 p <sup>1</sup> = 0,0002	63,3 ± 6,9 p <sup>1</sup> = 0,0000 p <sup>2</sup> = 0,0000	5,7 ± 0,65 p <sup>1</sup> = 0,0000 p <sup>2</sup> = 0,0000
	Кровь (пг/мл)	228,3 ± 28,7 p <sup>1</sup> = 0,0000 p <sup>2</sup> = 0,0026	1,2 ± 0,14 p <sup>1</sup> = 0,0037 p <sup>2</sup> = 0,0001	190,1 ± 8,0 p <sup>1</sup> = 0,0000 p <sup>2</sup> = 0,0000
Серозный рак эндометрия G3	Опухоль (пг/г тк.)	317,0 ± 36,6 p <sup>1</sup> = 0,0017	40,5 ± 5,1 p <sup>1</sup> = 0,0000 p <sup>2</sup> = 0,0000 p <sup>3</sup> = 0,0159	7,9 ± 0,17 p <sup>1</sup> = 0,0001 p <sup>2</sup> = 0,0000 p <sup>3</sup> = 0,0036
	Кровь (пг/мл)	423,6 ± 36,9 p <sup>1</sup> = 0,0000 p <sup>2</sup> = 0,0000 p <sup>3</sup> = 0,0005	1,1 ± 0,12 p <sup>1</sup> = 0,0072 p <sup>2</sup> = 0,0000	394,8 ± 16,1 p <sup>1</sup> = 0,0000 p <sup>2</sup> = 0,0000 p <sup>3</sup> = 0,0000

p<sup>1</sup> — статистически значимо по отношению к показателю в интактной ткани/у здоровых доноров;

p<sup>2</sup> — статистически значимо по отношению к показателю при эндометриодном раке эндометрия G3;

p<sup>3</sup> — статистически значимо по отношению к показателю при светлоклеточном раке эндометрия

**Таблица 2. Содержание VEGF-C, sVEGF-R2 и их соотношение в ткани и крови больных раком эндометрия**

Table 2. The levels of VEGF-C, sVEGF-R2 and their ratio in the tissue and blood of patients with endometrial cancer

Образцы		VEGF-C	sVEGF-R2	VEGF-C/ sVEGF-R2
Миома матки	Интактный эндометрий (пг/г тк.)	2,4 ± 0,13	1,2 ± 0,13	2,2 ± 0,29
Здоровые доноры	Кровь (пг/мл)	0,13 ± 0,008	1,7 ± 0,1	0,08 ± 0,006
Эндометриодный рак эндометрия G3	Опухоль (пг/г тк.)	4,4 ± 0,46 p <sup>1</sup> = 0,0005	1,2 ± 0,13	4,1 ± 0,59 p <sup>1</sup> = 0,0117
	Кровь (пг/мл)	0,2 ± 0,02 p <sup>1</sup> = 0,0210	1,7 ± 0,11	0,13 ± 0,02 p <sup>1</sup> = 0,0474
Светлоклеточный рак эндометрия	Опухоль (пг/г тк.)	7,8 ± 1,3 p <sup>1</sup> = 0,0004 p <sup>2</sup> = 0,0208	0,7 ± 0,08 p <sup>1</sup> = 0,0039 p <sup>2</sup> = 0,0046	13,2 ± 2,8 p <sup>1</sup> = 0,0012 p <sup>2</sup> = 0,0056
	Кровь (пг/мл)	0,22 ± 0,08 p <sup>1</sup> = 0,0020	1,4 ± 0,15	0,16 ± 0,007 p <sup>1</sup> = 0,0000
Серозный рак эндометрия G3	Опухоль (пг/г тк.)	7,5 ± 1,3 p <sup>1</sup> = 0,0007 p <sup>2</sup> = 0,0323	0,8 ± 0,08 p <sup>1</sup> = 0,0175 p <sup>2</sup> = 0,0194	8,9 ± 0,65 p <sup>1</sup> = 0,0000 p <sup>2</sup> = 0,0000
	Кровь (пг/мл)	0,2 ± 0,002 p <sup>1</sup> = 0,0085	2,0 ± 0,2 p <sup>1</sup> = 0,0288	0,1 ± 0,004 p <sup>1</sup> = 0,0140 p <sup>3</sup> = 0,0000

p<sup>1</sup> — статистически значимо по отношению к показателю в интактной ткани/у здоровых доноров;

p<sup>2</sup> — статистически значимо по отношению к показателю при эндометриодном раке эндометрия G3;

p<sup>3</sup> — статистически значимо по отношению к показателю при светлоклеточном раке эндометрия.

гистологической структуры рака эндометрия. Уровень sVEGF-R2 в крови всех обследованных больных не имел достоверных отличий от контрольного показателя. Соотношение VEGF-C/sVEGF-R2 в крови больных ЭР и СвРЭ было выше в 1,6 раза и 2 раза соответственно по сравнению с показателями здоровых доноров, только у больных СРЭ данный коэффициент не имел значимых отличий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Открытие VEGF произвело революцию в понимании васкулогенеза и ангиогенеза в процессе развития и физиологического гомеостаза. За короткий промежуток в два десятилетия понимание молекулярных механизмов, с помощью которых VEGF координирует нейрососудистый гомеостаз, стало более глубоким. Также стала очевидной центральная роль VEGF в патогенезе различных видов рака. Изучение молекулярной регуляции VEGF и разработка новых терапевтических методов, нацеленных на VEGF напрямую или косвенно, показывает, как фундаментальные исследования могут способствовать инновациям и внедрению результатов в практику. Считается, что VEGF является самым сильным стимулятором онкологического ангиогенеза [8].

VEGF, выделяемый опухолевыми клетками и окружающей их стромой, стимулирует пролиферацию и выживаемость эндотелиальных клеток, что приводит к образованию новых кровеносных сосудов, которые могут быть структурно аномальными и проницаемыми [12]. мРНК VEGF сверхэкспрессируется в большинстве опухолей человека и коррелирует с инвазивностью, плотностью сосудов, метастазированием, рецидивами и прогнозом. Было разработано несколько стратегий ингибирования сигнального пути VEGF-sVEGFR для лечения рака [13].

Из всех проанализированных белков в цервикально-вагинальных смывах [14] отметили VEGF-A, как единственный, значительно коррелировавший со всеми неблагоприятными характеристиками опухоли, которые оценивали: размер опухоли, степень злокачественности, инвазия в миометрий и статус микросателлитной нестабильности — MMR. Авторы также показали, что уровень VEGF-A значительно выше в опухолях EC с MMRd по сравнению с опухолями EC с MMRp. Интересно, что некоторые исследования колоректального рака также показали, что уровень VEGF-A в опухолях с MMRd т. е. дефицитом репарации мишеней значительно выше, чем в опухолях с микросателлитной стабильностью [3].

Имеются также данные о значении VEGF-C при раке эндометрия. Так, Cai S. и соавторы [15] показали, что частота положительной экспрессии VEGF-C при раке эндометрия составляет 64,47%, что коррелирует со степенью дифференцировки опухоли, стадией по системе FIGO, метастазами в лимфатических узлах и глубиной инвазии в миометрий. Эти данные в целом согласуются с более поздними результатами [16]. Причиной может быть то, что чрезмерная экспрессия VEGF-C способна усиливать стимуляцию ангиогенеза опухоли и изменять проницаемость кровеносных сосудов.

Авторы показали, что частота положительных результатов анализа на VEGF-C у пациентов с разными стадиями рака эндометрия значительно различается. Она выше при метастазировании в лимфатические узлы по сравнению с отсутствием метастазирования, значительно выше при глубокой инфильтрации слоя миометрия по сравнению с поверхностной инфильтрацией слоя миометрия и значительно выше при интерстициальной инфильтрации по сравнению с отсутствием интерстициальной инфильтрации. Это также говорит о том, что положительная экспрессия VEGF-C тесно связана с клинической стадией рака эндометрия и кликопатологическими особенностями, такими как метастазирование в лимфатические узлы, глубина инвазии в миометрий и интерстициальная инвазия. Кроме того, измерение уровня VEGF-C в сочетании с визуализацией может повысить точность определения стадии рака эндометрия.

Однако мы не встретили работ, в которых указанные факторы роста изучались в ткани серозного и светлоклеточного рака эндометрия. С этих позиций наше исследование представляет интерес. Полученные нами результаты показывают повышенный относительно ткани интактного эндометрия уровень VEGF-A в ткани аденокарциномы эндометрия вне зависимости от гистологических особенностей: не было разницы в содержании эндотелиального фактора роста в ткани опухоли при ЭР, СвРЭ и СРЭ. Это подтверждают имеющиеся данные литературы. Вместе с тем обнаружено, что уровень sVEGF-R1 в ткани опухоли СвРЭ и СРЭ был выше показателя при РЭ.

Уровень VEGF-C был повышен во всех изученных образцах рака эндометрия относительно интактной ткани эндометрия, однако при СвРЭ и СРЭ его содержание было выше, чем при ЭР. Уровень sVEGF-R2, в отличие от sVEGF-R1, был снижен в ткани СвРЭ и СРЭ как относительно интактной ткани, так и относительно ЭР, при котором уровень sVEGF-R2 не имел достоверных отличий от контроля.

Интересно, когда кровь отражает метаболическое состояние опухоли. В крови всех больных нами найдено повышение уровня VEGF-A, особенно выраженное при СвРЭ и СРЭ — в 6,5 раза и 12 раз относительно здоровых доноров и в 1,7 раза и 3,1 раза относительно показателя при ЭР, что может быть использовано как дополнительный дифференциально-диагностический критерий. В то же время, изменение содержания в крови VEGF-C в зависимости от гистологии опухоли не было столь значимо.

Биологические функции VEGF-A реализуются посредством его связывания с двумя рецепторами тирозинкиназы, sVEGF-R1 и sVEGF-R2, которые экспрессируются в эндотелиальных клетках сосудов. VEGF-A играет важную роль в патогенезе опухолей, усиливая пролиферацию и подвижность эндотелиальных клеток [17]. Считается, что VEGF-A может способствовать развитию и прогрессированию опухоли, регулируя пролиферацию и подвижность опухолевых клеток аутокринным способом, а также индуцируя ангиогенез паракринным способом. Степень экспрессии VEGF у онкологических больных в ответ на химиотерапию является одним из маркеров эффективности проводимого лечения [18]. На сегодняшний день

наиболее изученным процессом является активация рецептора 2 (sVEGF-R2) тирозинкиназы VEGF-A в эндотелиальных клетках, которая индуцирует ангиогенез и повышает проницаемость сосудов [19]. В отличие от него, рецептор 1 (sVEGF-R1) частично функционирует как «приманка» для VEGF-A, ослабляя эффекты, опосредованные sVEGF-R2/VEGF-A [20]. Было показано, что экспрессия sVEGF-R1 в некоторых линиях опухолевых клеток способствует их пролиферации в ответ на VEGF [21]. Однако сложности во взаимодействии лигандов и рецепторов и их дифференциальная экспрессия до сих пор препятствовали чёткому пониманию функций sVEGF-R1.

Вместе с тем, известно, что внутриклеточный домен трансмембранного рецептора VEGF-A — sVEGF-R1 обладает тирозинкиназной активностью и играет важную роль в физиологическом ангиогенезе. sVEGF-R1, экспрессируемый клетками гемопоэтического ряда, обладает функциями, не зависящими от ангиогенеза, при злокачественных заболеваниях, позволяя гемопоэтическим предшественникам раковых клеток создавать преметастатические клеточные кластеры и модулировать состав внеклеточного матрикса в метастатической нише, что приводит к усиленному росту опухоли и метастазированию [22].

Как показывают экспериментальные исследования, возможно моделирование факторов запуска неангиогенеза в зависимости от различных факторов, включающих коморбидную патологию, при этом изменяется и агрессивность течения основного процесса [23]. Очевидно, полученные нами результаты дополняют характеристику серозного и светлоклеточного рака эндометрия, подчеркивая их известную агрессивность и способность к прогрессированию.

В качестве одного из важных способов кровоснабжения в микроокружении опухоли является васкулогенная мимикрия (BM). BM определяется как канал для проведения жидкости, встроенный во внеклеточный матрикс и независимый от эндотелиальных клеток, сформированный опухолевыми клетками за счёт приобретения ими пластичности для имитации эндотелиальной функции [24,25].

BM была обнаружена во многих опухолях, в том числе и прогрессирующем раке эндометрия [26]. VEGFR1 гиперэкспрессируется в субпопуляции ABCB5-позитивных мелано-иницирующих клеток, связанных с васкулоген-

ной мимикрией BM. Нокдаун sVEGF-R1 ингибировал BM в мышинной ксеномодели [27].

BM напоминает эмбриональный васкулогенез и наблюдается при агрессивных формах рака [28]. Примечательно, что активации BM при метастатическом раке может способствовать гипоксия посредством эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) и что VEGF, VE-кадгерин, ММП и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) участвуют в BM [29]. Сигнальные пути, регулирующие BM, активно изучаются, поскольку она усиливает метастазирование рака и повышает уровень смертности онкологических больных. Несмотря на наше понимание сигнальных молекул, участвующих в BM, его сложность делает различные антиангиогенные методы лечения неэффективными. Например, введение бевацизумаба вызывало гипоксию в первичных опухолях и аномально усиливали BM [30,31]. Этот неожиданный результат мог возникнуть из-за того, что BM является независимым и значительно отличающимся механизмом опухолевого ангиогенеза, в котором участвуют опухолевые клетки. Точная роль опухолевых клеток в BM изучается. Некоторые данные свидетельствуют о том, что агрессивные опухолевые клетки генетически возвращаются к фенотипу, напоминающему мультипотентные раковые стволовые клетки, и впоследствии способствуют росту опухолевых сосудов, образованию просветов и метастазированию [32]. Другие исследования показывают, что опухолевые клетки, участвующие в BM, претерпевают необратимые фенотипические изменения и образуют тонкий слой, похожий на эндотелий, для формирования сосудов [28,29].

Существует мнение, что самой важной характеристикой BM является ее подконтрольность сигнальному пути VEGF-A/sVEGF-R1 и отсутствие зависимости от тирозинкиназной активности sVEGF-R2 [33].

Таким образом, выраженная активация sVEGF-R1 и ингибирование sVEGF-R2, обнаруженные нами в ткани СвРЭ и СРЭ, дает основание предполагать, что в ткани опухоли при таких гистологических формах рака эндометрия, наряду с процессами ангиогенеза, имеет место васкулогенная мимикрия, также вносящая свой вклад в агрессивность этих раков. Что касается лимфангиогенеза, этот процесс был активирован во всех образцах опухоли относительно ткани интактного эндометрия и не был особенно значим для какой-либо гистологической формы рака эндометрия.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fadare O., Parkash V. Pathology of endometrioid and clear cell ovarian carcinoma. *Surg Pathol Clin* 2019;12(2):529–564. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.009>
2. Saarelainen S.K., Staff S., Peltonen N., et al. Endoglin, VEGF, and its receptors in predicting metastases in endometrial carcinoma. *Tumour Biol* 2014;35(5):4651–4657. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1609-6>
3. Otto W., Macrae F., Serdzinski J., et al. Microsatellite instability and angiogenesis manifestations in stage IV sporadic colorectal carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(1):e13956. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013956>
4. Mahecha A.M., Wang H. The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer. *Onco Targets Ther* 2017;10:4617–4624. <https://doi.org/10.2147/OTT.S132558>

5. Shito L., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors: master regulators of cancer progression. *Trends Cancer* 2016;2(12):758–770. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.016>
6. De Smedt L., Lemahieu J., Palmans S., et al. Microsatellite instability versus stable colon carcinomas: analysis of tumor heterogeneity, inflammation and angiogenesis. *Br J Cancer* 2015;113(3):500–509. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.213>
7. Ramjiawan R.R., Griffioen A.W., Duda D.G. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis* 2017;20(2):185–204. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9552-y>
8. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell* 2019;176(6):1248–1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
9. Oplawski M., Dziobek K., Zmarzly N., et al. Expression profile of VEGF-C, VEGF-D and VEGFR-3 in different stages of endometrial cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 2019;20(12):1004–1010. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190718164431>
10. Faria S.C., Devine K.E., Rao B., et al. Imaging and staging of endometrial cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2019;40(4):287–294. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2019.04.001>
11. Zhang G., Nie F., Zhao W., et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis in endometrial carcinoma with different pathological types: a retrospective population-based study. *World J Surg Oncol* 2023;21(1):357. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03241-0>
12. Ferrara N. Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing: two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action. *Mol Biol Cell* 2010;21(5):687–690. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-07-0590>
13. Ferrara N., Adamis 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>
14. Harris H.J., Laniewski P., Cui H., et al. Cervicovaginal lavages uncover growth factors as key biomarkers for early diagnosis and prognosis of endometrial cancer. *Mol Biomed* 2024;5(1):55. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00219-6>
15. Cai S., Zhang Y.X., Han K., Ding Y.Q. Expressions and clinical significance of COX-2, VEGF-C, and EGFR in endometrial carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(1):93–98. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4386-9>
16. Li C., Yu J., Fu Z. Application of CT and MRI combined with VEGF-C and EGFR for staging of endometrial cancer. *Am J Transl Res* 2021;13(6):7164–7171
17. Motwani J., Eccles M.R. Genetic and genomic mechanisms of melanoma development, invasion and metastasis. *Genes (Basel)* 2021;12(10):1543. <https://doi.org/10.3390/genes12101543>
18. Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П. и соавт. Динамика изменения экспрессии фактора неангиогенеза VEGF в биоптатах опухолевой ткани у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта при проведении терапии цетуксимабом и химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал* 2022;3(4):40–48.  
Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ulyanova E.P., et al. Dynamics of changes in the expression of neoangiogenesis factor VEGF in tumor tissue biopsies in patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa during cetuximab therapy and chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer* 2022;3(4):40–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-4>
19. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1264. <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>
20. Koch S., Klasson-Welsh L. Vascular endothelial growth factor receptor signaling. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(7):a006502. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006502>
21. Yao J., Wu S., Zhuang G., et al. Expression of functional VEGFR-1 receptor in tumor cells is a major determinant of the efficacy of anti-PlGF antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(28):11590–11595. <https://doi.org/10.1073/pnas.1109029108>
22. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., et al. VEGFR1-positive bone marrow hematopoietic progenitor cells initiate a premetastatic niche. *Nature* 2005;438(7069):820–827. <https://doi.org/10.1038/nature04186>
23. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М. и др. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли* 2017;54(3–4):17–25.  
Kit O.I., Kotieva I.M., Franzyants E.M., et al. Regulation of angiogenesis by growth factors in intact and pathologically altered skin of female mice with malignant melanoma developing on the background of chronic pain. *The Russian Journal of Pain* 2017;54(3–4):17–25 (In Russ.)
24. Mao J.M., Liu J., Guo G., et al. Vasculogenic mimicry of glioblastoma: signaling pathways and potential targets for antiangiogenic therapy. *Biomark Res* 2015;3:8. <https://doi.org/10.1186/s40364-015-0034-3>
25. Donnem T., Hu J., Ferguson M., et al. Vessel co-option in primary human tumors and metastases: an obstacle to effective anti-angiogenic treatment? *Cancer Med* 2013;2(4):427–436. <https://doi.org/10.1002/cam4.105>

26. Yu Z., Zhang Q., Wei S., et al. CD146+ CAFs promote progression of endometrial cancer by inducing angiogenesis and vasculogenic mimicry via IL-10/JAK1/STAT3 pathway. *Cell Commun Signal* 2024;22(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01550-9>
27. 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):1474–1485. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1660>
28. Shen Y., Quan Q., Wang M., et al. Tumor vasculogenic mimicry formation as an unfavorable prognostic indicator in patients with breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(34):56408–56416. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16919>
29. 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>
30. Saravanan S., Vimalraj S., Pavani K., et al. Intussusceptional angiogenesis as a key therapeutic target for cancer treatment. *Life Sci* 2020;252:117670. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117670>
31. Mabeta P., Steenkamp V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):15585. <https://doi.org/10.3390/ijms232415585>
32. Seftor R.E., Hess A.R., Seftor E.A., et al. Tumor cell vasculogenic mimicry: from controversies to therapeutic promise. *Am J Pathol* 2012;181(4):1115–1125. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.07.013>
33. Вартанян А.А. Альтернативное кровоснабжение в костном мозге при онкогематологических заболеваниях. *Клиническая онкогематология* 2014;7(4):491–500.  
Vartanyan A.A. Supplemental blood circulation system in hematologic malignancies. *Clin. Oncohematol* 2014;7(4):491–500 (In Russ.).

#### ВКЛАД АВТОРОВ

- Е.М. Франциянц:** написание текста статьи, концепция и дизайн исследования;
- В.А. Бандовкина, Е.И. Сурикова, И.В. Нескубина, Т.И. Моисеенко:** редактирование текста статьи, концепция и дизайн исследования;
- Н.Д. Черярина:** сбор и обработка материалов, статистическая обработка;
- А.П. Меньшенина:** сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;
- М.А. Рогозин:** сбор и обработка материалов, концепция и дизайн исследования.

#### ORCID АВТОРОВ

- Франциянц Елена Михайловна**  
<http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
- Бандовкина Валерия Ахтямовна**  
<https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
- Сурикова Екатерина Игоревна**  
<https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>
- Нескубина Ирина Валерьевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>
- Черярина Наталья Дмитриевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>
- Моисеенко Татьяна Ивановна**  
<https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>
- Меньшенина Анна Петровна**  
<http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>
- Рогозин Марк Андреевич**  
<https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

- E. M. Frantsiants:** writing the article, concept and design of the study;
- V. A. Bandovkina, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, T. I. Moiseenko:** editing the text of the article, concept and design of the study;
- N. D. Cheryarina:** collection and processing of materials, statistical processing;
- A. P. Menshenina:** collection and processing of materials, editing the text of the article;
- M. A. Rogozin:** collection and processing of materials, concept and design of the study.

#### ORCID OF AUTHORS

- Frantsiyants Elena Mikhailovna**  
<http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
- Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**  
<https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
- Surikova Ekaterina Igorevna**  
<https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>
- Neskubina Irina Valerevna**  
<https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>
- Cheryarina Natalya Dmitrievna**  
<https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>
- Moiseenko Tatyana Ivanovna**  
<https://orcid.org/0000-0002-9683-2164>
- Menshenina Anna Petrovna**  
<http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>
- Rogozin Mark Andreevich**  
<https://orcid.org/0009-0003-7909-2883>

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике (выписка из протокола заседания №22 от 05.09.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 15.01.2025,  
прошла рецензирование 30.01.2025,  
принята в печать 19.03.2025.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**Compliance with patient rights and principles of**

**bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee (extract from the minutes of meeting No. 22 dated 09/05/2023). All patients gave written informed consent to participate in the study.