

DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-64-79

УДК 615.277.3+616-006.04

ББК Р281.82+Р56,4-3

Е.Н. ШАМИТОВА, К.Г. МАТЬКОВ, Д.Д. ШИХРАНОВА, Р.Р. АБДУЛЛИН

НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ АНГИОПОЭТИНА-2 И ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF) С ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ

Ключевые слова: ангиопоэтин-2, ангиогенез, факторы ангиогенеза, опухолевый ангиогенез, ингибиторы ангиогенеза, VEGF, фактор роста эндотелия сосудов.

Новые кровеносные сосуды органов и тканей образуются путем ангиогенеза, который может происходить как в норме, так и при росте опухоли. Ангиогенез поддерживает прочность и целостность связей клеток эндотелия кровеносных сосудов между собой и с базальной мембраной. Таким образом обеспечиваются питание тканей и органов, насыщение кислородом, макроэлементами и микроэлементами. Наряду с этим ангиогенез способствует своевременному выведению метаболических продуктов. Метастазирование и рост опухоли поддерживаются неконтролируемым ангиогенезом, именно поэтому важны работы по изучению нейтрализации факторов ангиогенеза, что становится методом борьбы с различными онкологическими заболеваниями и другими патологиями. Целью данной работы стали изучение информации о современных препаратах, в том числе находящихся на стадии клинических исследований, способных к нейтрализации ангиопоэтина-2 – ингибитора ангиогенеза и фактора роста сосудов (VEGF) – активатора ангиогенеза, оценка эффективности и безопасности различных доз препаратов при различных патологиях, анализ современного состояния изучения опухолевого ангиогенеза, достижений и перспектив использования антиангиогенных препаратов в онкологической практике. Основой упор был сделан на рассмотрение роли ингибиторов и активаторов ангиогенеза. Для построения и структурирования метаанализа мы провели систематический обзор литературы, выполнив поиск в открытых интернет-ресурсах, таких как PubMed, КиберЛенинка, PsycINFO, Elibrary, работ, опубликованных в период с 1 января 2016 г. по 31 марта 2021 г., посвященных исследованиям эффективности препаратов, направленных на нейтрализацию ангиопоэтина-2 и VEGF. Были проанализированы материалы конференций и диссертации, чтобы получить дополнительные данные об исследованиях в этой области.

Основой многих физиологических процессов является транспорт O_2 и различных питательных веществ. В настоящее время выделяют несколько механизмов роста новых сосудов [9]:

- 1) васкулогенез – эмбриональный рост сосудов;
- 2) ангиогенез – процесс, при котором из сети сосудов прорастают новые сосуды;
- 3) инвагинация стенки сосуда с последующим отделением нового сосуда;
- 4) кооптация – опухоль «присваивает» себе сосуды организма;
- 5) васкулогенная мимикрия – опухолевые клетки образуют эндотелий сосуда;
- 6) образование эндотелиоцитов из опухолевых клеток.

Васкулогенез, ангиогенез и инвагинация сосудистой стенки являются путями, присутствующими в норме, сосудистое кооптирование, васкулогенная мимикрия и образование эндотелиоцитов из опухолевых клеток характерны для канцерогенеза. Ангиогенез – основной путь роста сосудов.

Мозес Джуда Фолкман первым описал ангиогенез в опухоли в 1971 г. и показал, что опухоль не может расти более чем 2 мм в диаметре, тем самым предположив, что рост опухоли зависит от ангиогенеза, а блокада ангиогенеза может стать основой для лечения злокачественных новообразований

[13]. Ядро опухолевого узла быстро подвергается гипоксии. Опухолевые клетки начинают вырабатывать проангиогенные факторы, ответственные за рост и миграцию эндотелиальных клеток. В результате формируется новая сосудистая сеть, которая обеспечивает опухоль кислородом, факторами роста, питанием и протеолитическими ферментами [12]. Клетки, прикрепленные к стенкам микрососудов, называемые перicyтами, играют важную роль в стабилизации кровеносных сосудов. По своим маркерам, морфологии и происхождению они разнородны [7].

Типы ангиогенеза. Поддержание роста опухоли требует наличия кислорода и питательных веществ, которые будут поступать через хорошо развитую сосудистую сеть, которая формируется из существующих сосудов, а также через образование новых сосудов или использование предшественников эндотелиальных клеток из костного мозга. Сосуды, образующиеся в опухоли, дефектны как структурно, так и функционально. Эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные сосуды в опухоли, морфологически повреждены. Поддерживающие эндотелий перicyты разрыхлены или отсутствуют. Базальная мембрана утолщена или отсутствует, кровоток в опухоли дезорганизуется, а опухолевые клетки оказывают давление на кровеносные и лимфатические сосуды [4].

Регуляторы роста микрососудов. Ангиогенез, как и многие процессы в организме, регулируют стимуляторы и ингибиторы.

Стимуляторы А	Ингибиторы А
Представители семейства VEGF	Ангиостатин
bFGF/aFGF	Эндостатин
HGF	Вазостатин
PDGF	Тумстатин
TGF- α	Тромбоспондин
TGF- β	Ангиопоэтин-1
IGF-I	Активин А
Тромбин	Антитромбин
TNF- α (низкие дозы)	TNF- α (высокие дозы)
Интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8)	Интерлейкины (IL-12)
Ангиопоэтин-2	α -Интерферон
Эритропоэтин	Ангиотензин
G-CSF	Фрагмент пролактина с м.м. 16 кД
GM-CSF	Ламинин
MMP-1, -2 и -9	Металлоспондины
Плазмин	Макрофагальный фактор 4
Активаторы плазминогена uPA/tPA	РАI
Ангиогенин	Фибронектин
Интегрины (α V β 3, α V β 5, α V β 8)	PEX (С-концевой фрагмент MMP-2)
Кадгерины (VE-кадгерин)	Фибулин-5
Тромбоцитарный фактор роста ЭК	ТМРР-1/2
Фрагменты ВМ (пептидные участки ламинина, коллагена I типа или фибронектина)	Фрагменты HGF (NK-1, -2, -4)
Эстрогены	2-Метоксэстрадиол
Андрогены	Тропонин-1
Простагландины	Секретируемая форма рецептора bFGF
Фоллистатин	Секретируемая форма рецептора VEGFR-1
Пролиферин	Плацентарный белок, подобный пролиферину
Гиалуронат, олигосахариды	Гиалуронат, высокомолекулярные фракции
Ганглиозиды	Ретиноиды

Рис. 1. Регуляторы роста микрососудов [3]

Гипоксия развивается при быстром росте опухоли, из-за которого происходят повышение давления в тканевой жидкости, опережение роста опухолевых клеток над ростом клеток эндотелия, снижение скорости кровотока [21, 25]. Далее события происходят в следующем порядке:

- 1) более активная выработка HIF-1 α ;
- 2) HIF-1 α стимулирует выработку VEGF;
- 3) проницаемость сосудов повышается, нарушается структура сосудистой стенки;

- 4) гипоксия усугубляется;

- 5) площадь опухоли растет;

- 6) опухолевые клетки секретируют VEGF-A.

Высокие уровни VEGF в сыворотке крови выявляются при злокачественных новообразованиях, что объясняет, почему пациенты с повышенным VEGF выживают реже [25].

На поверхности эндотелиальных клеток выявлены рецепторы TIE-1 и TIE-2 (Тек), являющиеся тирокиназноактивными. Все известные ангиопоэтины специфически связываются с TIE-2 [5]. Ангиопоэтин-2 – антагонист ангиопоэтина-1 (стимулятора роста новых кровеносных сосудов).

Нарушение баланса, сопровождаемое либо усиленной экспрессией Ang-2 в сочетании с уменьшением продукции Ang-1, либо этими факторами в отдельности, стимулирует опухолевый ангиогенез. Происходит открепление перицитов от эндотелия, затем эндотелиальные клетки становятся доступными для действия стимуляторов ангиогенеза, усиливающих их пролиферацию, что в конечном счете способствуют формированию новых кровеносных сосудов [6].

Экспрессия генов, стимулирующих ангиогенез, регулируется гипоксией, а в условиях низкого содержания кислорода факторы HIF-1 α и HIF-2 α усиливают транскрипцию генов адаптации клеток к гипоксии, происходит дополнительная стимуляция ангиогенеза. HIF-1 α связывается с геном VEGF-A, что вызывает транскрипцию последнего. Параллельно HIF-1 α увеличивает выработку генов VEGFR-1-рецепторов и VEGFR-2-рецепторов. В то же время ингибитор гистондеацетилазы FK-228 подавляет не только активацию факторов HIF-1 α в ответ на гипоксию, но и выработку VEGF и A [22].

Миграции эндотелиальных клеток в периваскулярное пространство сопровождается частичным разрушением соединительнотканых элементов. Протеолитические ферменты, принимающие участие в этом процессе, – матриксные металлопротеиназы, синтезируемые в виде неактивных проформ. Матриксные MMP участвуют в метастазировании и ангиогенезе (см. рис. 2), расщепляют компоненты внеклеточного матрикса, эндогенные ингибиторы тканевого MMP (TIMP) способствуют расщепляющему действию матриксных металлопротеиназ.

Из всего вышесказанного делаем вывод, что ингибиторы ангиогенеза могут иметь различное происхождение:

- 1) производные не обладающих ангиоподавляющим действием белков;

- 2) производные способных подавлять ангиогенез белков.

Эндостатин является одним из главных эндогенных ангиоингибиторов, что объясняется высоким сродством данной белковой молекулы с гепарином. [26]. Вазостатин – фрагмент кальретикулина, ингибирующий разрастание эндотелиальных клеток в живом организме, а также ангиогенез и увеличение количества опухолевых клеток при проведении лабораторных опытов [27]. Канстатин – фрагмент коллагена IV типа, его антиангиогенное действие влияет на миграцию эндотелиальных клеток и вызывает их апоптоз [18].

MMP-1 (интерстициальная коллагеназа)	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген I, II, III, VII и X типов; энтактин; агрекан; тенасцин; предшественники MMP-1 и -2; VEGF; белок, связывающий IGF; предшественник TNF-α
MMP-13 (коллагеназа-3)	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген I, II, III, VI и X типов; агрекан; ламинин; фибронектин; витронектин; тенасцин; bFGF; предшественники MMP-9 и -13; предшественник TGF-β
MMP-2 (желатиназа A)	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген I, IV, V, VI, VII, X и XI типов; ламинин; фибронектин; витронектин; энтактин; FGFR-1; белок, связывающий IGF; предшественники MMP-1, -9 и -13; предшественник TGF-β; VEGF; предшественник TNF-α; эндотелин-1
MMP-9 (желатиназа B)	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген I, IV, V, VI, X и XI типов; агрекан; эластин; энтактин; фибронектин; витронектин; VEGF; предшественник TGF-β; bFGF; предшественник TNF-α; лиганд рецептора KIT; эндотелин-1
MMP-7 (матрилизин, PUMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген III, IV, IX, X и XI типов; эластин; фибрин; ламинин; энтактин; фибронектин; тенасцин; FasL; предшественники MMP-2 и -7; витронектин; предшественник TNF-α; предшественник TGF-β
MMP-3 (стромелизин-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген III, IV, V, VI, IX, X и XI типов; ламинин; предшественники MMP-1, -3, -7, -9 и -13; белок, связывающий IGF; остеоонектин; предшественник TNF-α; тенасцин; фибронектин; протеогликаны; предшественник TGF-β; bFGF
MMP-11 (стромелизин-3)	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген IV типа; фибронектин; ламинин; агрекан; ингибитор α1-протеиназы
MMP-14 (Матриксная металлопротеиназа мембранного типа MT1-MMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Коллаген I, II и III типов; фибрин; фибронектин; предшественники MMP-2 и -13; ингибитор α1-протеиназы; витронектин; протеогликаны; ламинин; тенасцин; агрекан; предшественник TGF-β; VEGF; bFGF, предшественник TNF-α
MMP-16 (Матриксная металлопротеиназа мембранного типа MT3-MMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Предшественник MMP-2; коллаген III типа; фибронектин; ламинин; агрекан; витронектин
MMP-12 (макрофагальная металлоэстаза)	<ul style="list-style-type: none"> • Эластин; фибронектин; коллаген I и IV типов; остеоонектин; ингибитор α1-протеиназы; рецепторы урокиназы; витронектин

Рис. 2. Матриксные металлопротеиназы, участвующие в ангиогенезе и метастазировании, и их субстраты [8]

Применение этих соединений подавляет рост первичной опухоли и ее метастазов. Антиангиогенная терапия может быть использована для предотвращения рецидивов у пациентов группы повышенного риска. Основными терапевтическими эффектами ингибиторов ангиогенеза являются ингибирование пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, подавление действия стимуляторов ангиогенеза, активности и мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга. Применение низких доз известных противоопухолевых препаратов, в частности циклофосфида, метотрексата или капецитабина в режиме метрономной химиотерапии (когда препараты применяются в уменьшенных и более частых дозах), показало их способность ингибировать ангиогенез [11]. В настоящее время проводят исследования по выявлению эффективности совместного применения метрономной химиотерапии и ингибиторов ангиогенеза. Механизм антиангиогенного действия метрономных режимов химиотерапии заключается в активации антиангиогенных и дезактивации ангиогенных факторов. В частности, повышаются уровни TSP-1 и эндостатина, подавляется экспрессия VEGF-A, HIF-1 α , PDGF-BB и FGF-2.

Следующий механизм действия метрономных схем химиотерапии – стимулирование иммунной системы – повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов через действие на них Т-регуляторных лимфоцитов [14]. Это является предпосылкой для теоретического обоснования применения метрономных режимов химиотерапии с новыми противоопухолевыми агентами – анти-PD1, анти-PDL1, анти-CTLA.

Существует теория о действии метрономных режимов химиотерапии на стволовые опухолевые клетки, дающих возможность длительного контроля заболевания [24].

Фармакологические препараты, обладающие антиангиогенной активностью. Изучение свойств фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов (рис. 3) позволило начать разработку препаратов, способных избирательно воздействовать на звенья сигнального пути фактора роста эндотелия сосудов. Препараты-ингибиторы VEGF – опосредованного ангиогенеза – делятся по механизму действия на три группы (см. рис. 4).

На рис. 5–11 приведены сведения об анти-VEGF препаратах, проходящих клинические испытания. Среди них представлены прямые ингибиторы ангиогенеза и опосредованно действующие препараты.

Бевацизумаб – первый ингибитор ангиогенеза, получивший широкое фармацевтическое применение. В его состав входят рекомбинантные поликлональные анти-VEGF – антитела, нейтрализующие все формы фактора роста эндотелия сосудов, что вызывает апоптоз опухолевых клеток [30].

Бевацизумаб рекомендован как препарат первой и второй линии терапии больных метастатическим колоректальным раком в комбинации с иринотеканом, флуороурацилом и кальций фолинатом [17].

Получены и разрабатываются препараты-ингибиторы тирозинкиназ, наиболее перспективные из них – подавляющие фосфорилирование более 80 типов киназ сунитиниб и сорафениб.



Рис. 3. Механизмы торможения ангиогенеза [25]

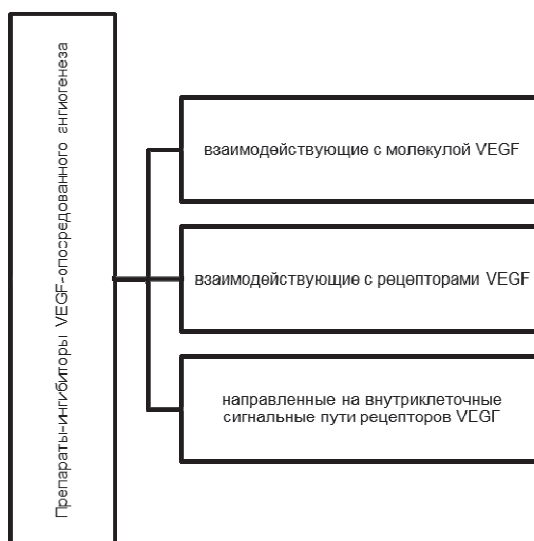


Рис. 4 Препараты-ингибиторы VEGF – опосредованного ангиогенеза [25]

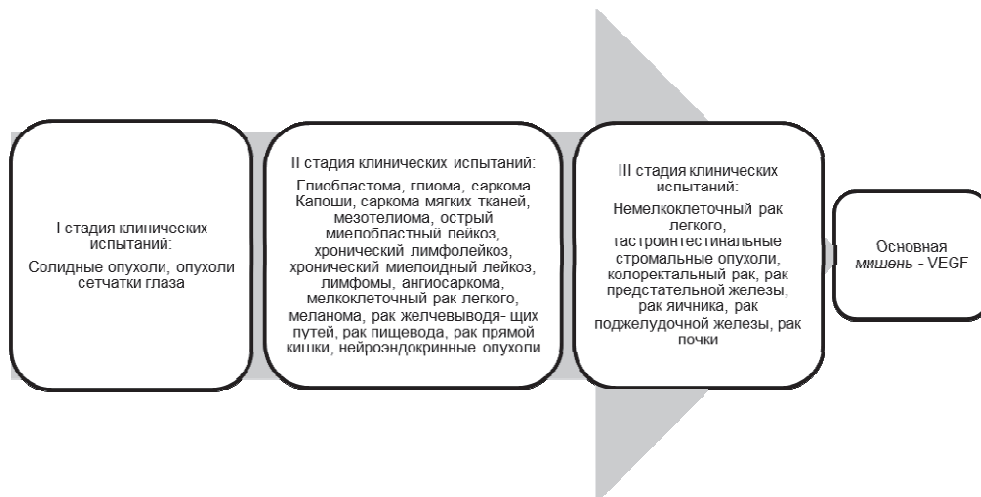


Рис. 5. Бевацизумаб [10, 16, 23, 32]

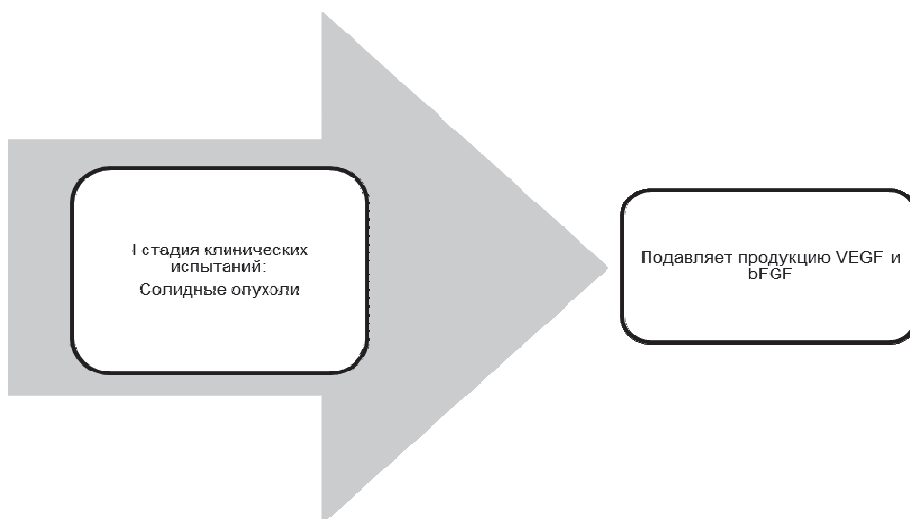


Рис. 6. Рекомбинантный интерферон альфа-2b [10, 16, 23, 32]

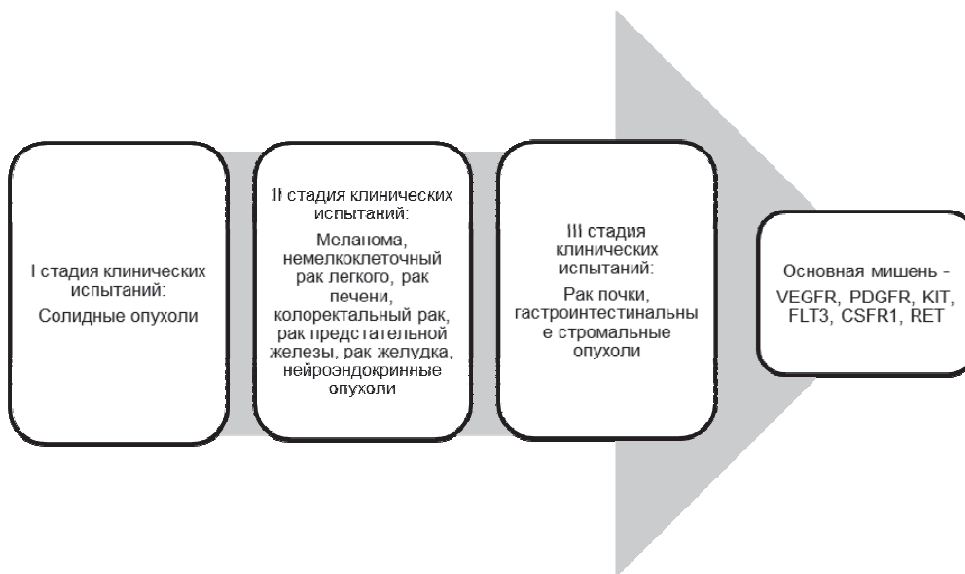


Рис. 7. Сунитиниб [10, 16, 23, 32]

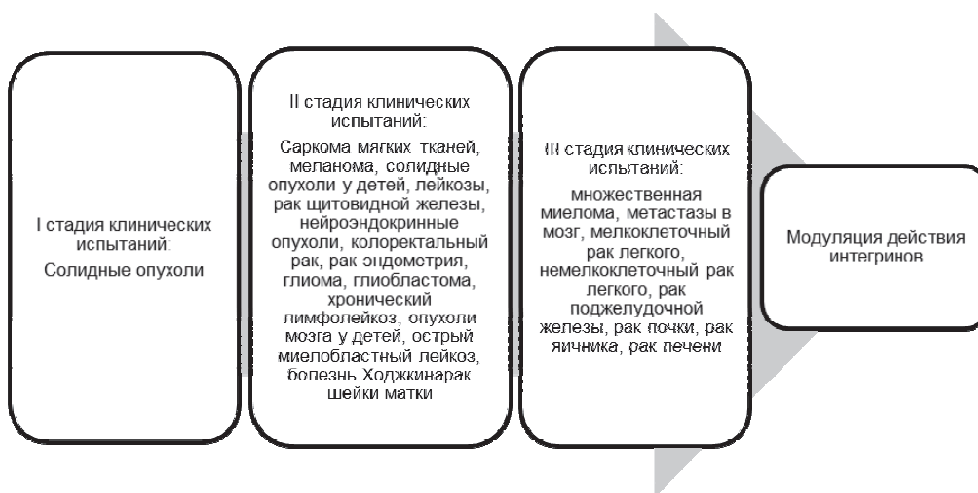


Рис. 8. Талидомид [10, 16, 23, 32]

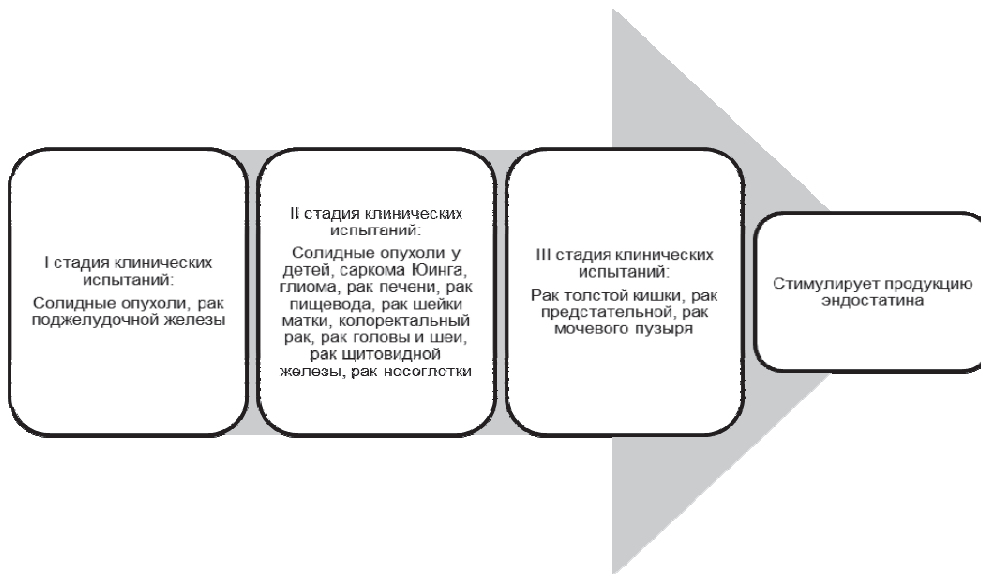


Рис. 9. Целекоксиб [10, 16, 23, 32]

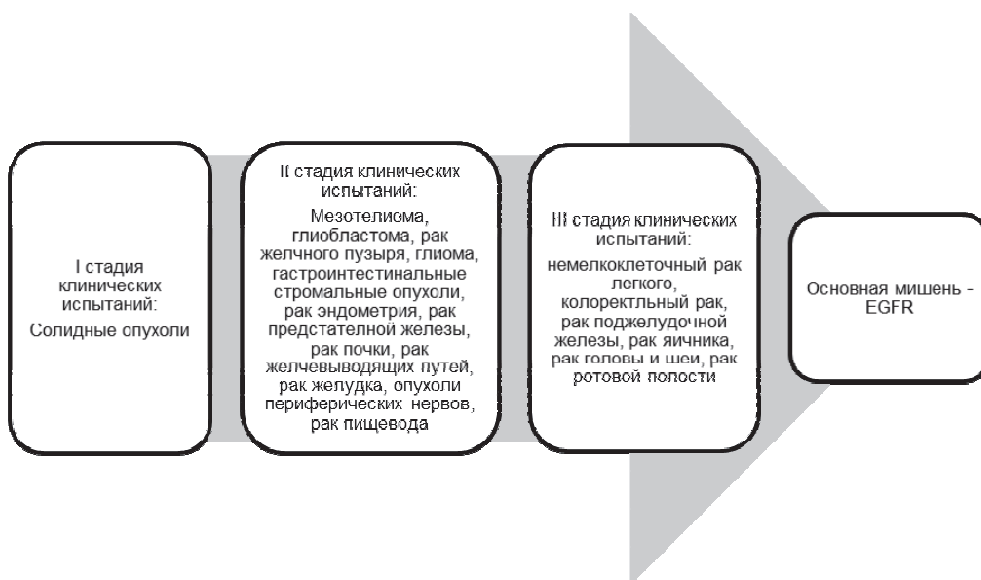


Рис. 10. Эрлотиниб [10, 16, 23, 32]

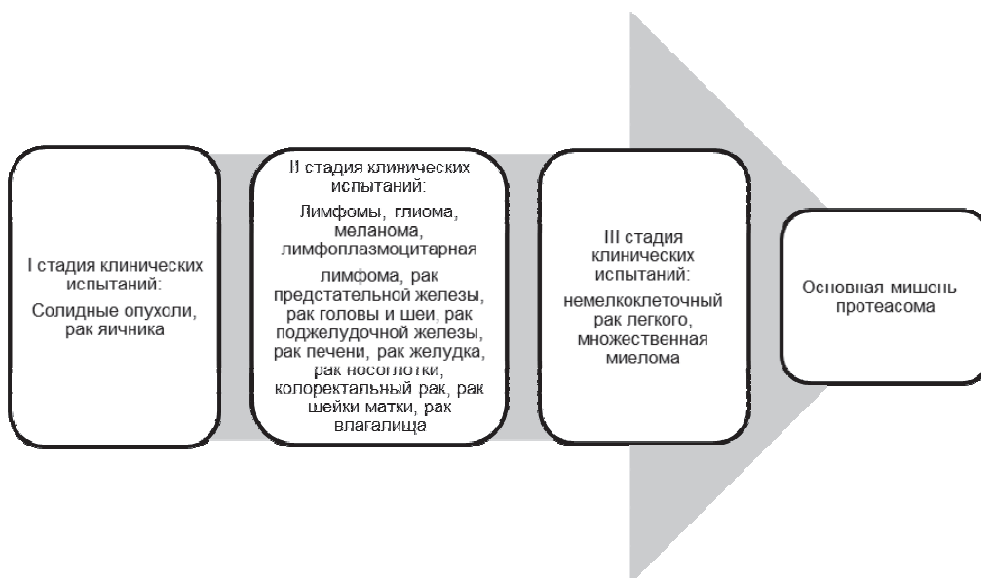


Рис. 11. Бортезомиб [10, 16, 23, 32]

Назначение ангиостина (одобрен для использования с 2005 г.) внутривенно как эндогенного ингибитора является не менее перспективным путем борьбы с солидными опухолями.

Известно, что многие цитокины обладают антиангиогенной активностью, но до сих пор для клинических испытаний были одобрены только ИФН- α и ИЛ-12. Первый из них обладает широким спектром биологических эффектов, включая противовирусное, противоопухолевое, антиангиогенное и антиметастатическое действие.

Однако все вышеперечисленные препараты в определенной степени токсичны. Конкретная информация о противопоказаниях к применению каждого из препаратов и вызванных ими побочных эффектах приводится в соответствующих фармацевтических рекомендациях.

В настоящее время особое внимание уделяется клиническим испытаниям ранибизумаба и фарицимаба.

Ранибизумаб представляет собой фрагмент гуманизированного антитела к эндотелиальному сосудистому фактору роста A (VEGF-A) и экспрессируется рекомбинантным штаммом *Escherichia coli*. Оно избирательно связывается с VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165) и предотвращает его взаимодействие с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток (VEGFR1 и VEGFR2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток [1].

Ингибируя пролиферацию эндотелиальных клеток, рост новых сосудов сосудистой оболочки и экссудацию из них, ранибизумаб останавливает прогрессирование неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (nAMD), развитие хороидальной неоваскуляризации, в том числе вследствие патологической миопии, а также уменьшает макулярный отек, вторичный по отношению к диабетической ретинопатии и окклюзии (тромбоза) вен сетчатки, сопровождающийся снижением остроты зрения.

Безопасность и эффективность применения ранибизумаба при nAMD оценивалась в трех исследованиях: MARINA, PIER и ANCHOR (рис. 12).

Срок (год)	Число диагностических визитов с проведением ОКТ	Число инъекций препарата сравнения
Ранибизумаб, режим терапии PRN		
1	12,0 [17]	7,0 [17]
2	12	3,9 [25]
3	12	2,9 [25]
Ранибизумаб, режим терапии T&E		
1	7,7*	7,7 [20, 21]
2	5,1*	5,1 [20, 21]
3	5,1*	5,1*
Афлиберцепт		
1	8,5 [3, 15]	8,5 [3, 15]
2	6***	6**
3	6***	6**

Примечания: ОКТ — оптическая когерентная томография; * — допущение; ** — на основании выбранного режима дозирования; *** — допущение (число диагностических визитов равно числу инъекций).

Рис. 12. Число инъекций препаратов сравнения и дополнительных диагностических визитов в зависимости от сроков моделирования состояния пациентов при приеме определенного препарата [2]

Внедрение в офтальмологическую практику агентов противоваскулярного фактора роста эндотелия (анти-VEGF) продвинуло вперед лечение неоваскулярной возрастной дегенерации желтого пятна (nAMD), ведущей причины потери зрения среди пожилых пациентов в развитых странах [31]. Хотя лечение остается труднодостижимым, своевременное лечение анти-VEGF может помочь в достижении целей лечения nAMD, заключающихся в сушке пораженных сетчаток и улучшении или поддержании остроты зрения (VA) в течение длительных периодов времени. Несмотря на значительный прогресс, сохраняются пробелы и проблемы, включая стоимость и неудобства, связанные с частым лечением.

Чтобы преодолеть эти препятствия, специалисты по изучению поражений сетчатки разработали альтернативные схемы, в которых пациенты получают инъекции с увеличенными фиксированными интервалами по мере необходимости в зависимости от активности заболевания и стратегии лечения и продления (T&E). Цели этих подходов заключаются в следующем:

1) максимально эффективно и безопасно минимизировать активность экссудативных заболеваний, таких как выделение жидкости в сетчатке и кровоотечение;

2) поддерживать или улучшать остроту зрения;

3) уменьшать количество необходимых инъекций.

Сравнивая эффективность ранибизумаба с использованием схемы T&E с ежемесячным дозированием у ранее не получавших лечения пациентов с неоваскулярной возрастной дегенерацией желтого пятна (nAMD) через

24 месяца, исследователи установили, что режим T&E приводит к клинически значимому улучшению BCVA, которое было не хуже, чем ежемесячное лечение. Режим дозирования T&E с ранибизумабом позволяет достичь этих результатов с меньшим количеством инъекций и посещений, что может повысить удобство и снизить затраты для системы здравоохранения по сравнению с таковыми при ежемесячном дозировании [19].

Фарицимаб, первое биспецифическое антитело, разработанное для внутриглазного применения, одновременно и независимо связывает и нейтрализует ангиопоэтин (Ang)-2 и VEGF-A с высокой специфичностью и эффективностью.

Одновременная нейтрализация Ang-2 и VEGFG имеет дополнительные преимущества в доклинических моделях хороидальной неоваскуляризации (CNV). Предполагается, что у пациентов с nAMD противовоспалительный, антипроницаемый, антиангиогенный и сосудисто-стабилизирующий эффекты нейтрализации Ang-2 в дополнение к нейтрализации VEGF-A вносят вклад в эффективность лечения.

Фарицимаб оценивался во 2-й фазе клинических испытаний AVENUE, BOULEVARD и STAIRWAY у пациентов с nAMD и диабетическим макулярным отеком, соответственно.

AVENUE установил, что безопасность и эффективность фарицимаба при nAMD при фиксированных интервалах дозирования каждые 4 недели или каждые 8 недель были сопоставимы с ежемесячным приемом ранибизумаба [28].

BOULEVARD продемонстрировал улучшение остроты зрения при использовании фарицимаба по сравнению с ранибизумабом у ранее не получавших лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком и потенциал для устойчивой эффективности, поскольку пациенты, получавшие фарицимаб, продолжали лечение до достижения критериев реактивации заболевания в период наблюдения вне лечения [29].

STAIRWAY установил, чтоб прием фарицимаба каждые 16 недель и каждые 12 недель приводил к сохранению исходного зрения и анатомическим улучшениям, сравнимым с ежемесячным приемом ранибизумаба [20].

Выводы. Таким образом, за последние десятилетия значительно прояснились молекулярные и клеточные механизмы, регулирующие образование *de novo* кровеносных сосудов, в том числе и при опухолевом росте. Благодаря активному изучению механизмов роста новых сосудов был выявлен фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), являющийся сейчас ведущим активирующим фактором ангиогенеза, а также ряд других ингибирующих и активирующих ангиогенез цитокинов. Общеизвестно, что основными регуляторами ангиогенеза являются ангиогенные факторы и их антагонисты, интегрин и матриксные металлопротеиназы. Популяризация этих исследований помогла разработать новые подходы к лечению онкологических больных, подавляющие рост первичной опухоли и ее метастазов. При лечении патологий сетчатки ингибиторы ангиогенеза оказали значительный эффект регрессии образующихся сосудов. Наряду с этим наблюдалось улучшение зрения.

В ближайшее время ученые работают над оптимизацией схем лечения, выявлением различий в механизме действия и клиническом эффекте разрабатываемых и уже разработанных препаратов, направленных сразу на несколько ключевых регуляторов ангиогенеза.

Литература

1. Государственный Реестр лекарственных средств, ЛСР-004567/08 [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
2. Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Шишкин М.М. Фармакоэкономический анализ применения ранибизумаба и афлиберцепта для лечения пациентов с диабетическим макулярным отёком // Качественная клиническая практика. 2017. № 4. С. 17–30.
3. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль vegf в развитии неопластического ангиогенеза // Вестник РАМН. 2012. № 2. С. 23–34.
4. Ярмоненко С.П. Новая парадигма комбинированной антиангиогенно -цитотоксической терапии рака // Российский биотерапевтический журнал. 2005. № 4. С. 50–58.
5. Bach F., Uddin F.J., Burke D. Angiopoietins in malignancy. *Eur J Surg Oncol*, 2007, vol. 33, no. 1, pp. 7–15.
6. Bertolini F., Shaked Y., Mancuso P., Kerbel R.S. The multifaceted circulating endothelial cell in cancer: towards marker and target identification. *Nat Rev Cancer*, 2006, vol. 6, no. 11, pp. 835–845.
7. Birbrair A., Zhang T., Wang Z.M., Messi M.L., Olson J.D., Mintz A., Delbono O. Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, vol. 307, no. 1, pp. 25–38.
8. Brauer P.R. Role in cardiovascular development and disease. *Front Biosci*, 2006, vol. 11, pp. 447–478.
9. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, vol. 473, no. 7347, pp. 298–307.
10. Ciombor K. K., Berlin J., Chano E. Aflibercept. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, vol. 19, no. 8, pp. 1920–1925.
11. Colleoni M., Rocca A., Sandri M.T., Zorzino L., Masci G. et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol*, 2002, vol. 13, no. 1, pp. 73–80.
12. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev*, 2004, vol. 25, no. 4, pp. 581–611.
13. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, vol. 285, no. 21, pp. 1182–1186.
14. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E., Ladoire S., Roux S. et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, vol. 56, no. 5, pp. 641–648.
15. Hu B., Cheng S.Y. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. *Curr Oncol Rep*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 111–116.
16. Hu X., Cao J., Hu W., Wu C., Pan Y. et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, p. 820.
17. Hurwitz H., Saini S. Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Safety Profile and Management of Adverse Events. *Seminars in oncology*, 2006, vol. 33, pp. 26–34.
18. Kamphaus G.D., Colorado P.C., Panka D.J., Hopfer H., Ramchandran R. et al. Canstatin, a novel matrix-derived inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *J Biol Chem*, 2000, vol. 275, no. 2, pp. 1209–1215.
19. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M., Williams G., Baker J., Lahaie M., Sheidow T. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.*, 2020, vol. 138, no. 3, pp. 244–250.
20. Khanani A.M., Patel S.S., Ferrone P.J., Osborne A., Sahni J. et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020, vol. 138, no. 9, pp. 964–972.
21. Kristensen T., Knutsson M., Wehland M., Laursen B., Grimm D., Warnke E., Magnusson N. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 23024–23041.
22. Lee M.Y., Kim S.H., Kim H.S. et al. Inhibition of hypoxia-induced angiogenesis by FK228, a specific histone deacetylase inhibitor, via suppression of HIF-1 α activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, vol. 300, no. 1, pp. 241–246.
23. Lu X., Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Design, Development and Thersapy*, 2015, no. 9, pp. 2311–2320.
24. Martin-Padura I., Marighetti P., Agliano A., Colombo F., Larzabal L. et al. Residual dormant cancer stem-cell foci are responsible for tumor relapse after antiangiogenic metronomic therapy in hepatocellular carcinoma xenografts. *Lab Invest*, 2012, vol. 92, no. 7, pp. 952–966.

25. Niu G., Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Curr Drug Targets*, 2010, vol. 11, no. 8, pp. 1000–1017.
26. O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G. et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 1997, vol. 88, no. 2, pp. 277–285.
27. Pike S.E., Yao L., Setsuda J., Jones K.D., Chermey B. et al. Calreticulin and calreticulin fragments are endothelial cell inhibitors that suppress tumor growth. *Blood*, 1999, vol. 94, no. 7, pp. 2461–2468.
28. Sahni J., Dugel P.U., Patel S.S., Chittum M.E., Berger B. et al. Safety and Efficacy of Different Doses and Regimens of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The AVENUE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020, vol. 138, no. 9, pp. 955–963.
29. Sahni J., Patel S.S., Dugel P.U., Khanani A.M., Jhaveri C.D. et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*, 2019, vol. 126, no. 8, pp. 1155–1170.
30. Wedam S.B., Low J.A., Yang S.X., Chow C.K., Choyke P. et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, no. 5, pp. 769–777.
31. Wong W.L., Su X., Li X., Cheung C.M., Klein R., Cheng C.Y., Wong T.Y. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2014, vol. 2, no. 2, pp. 106–116.
32. Zhang Y., Han Q., Ru Y., Bo Q., Wei R. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: From molecular characterization to update on clinical application. *Drug design, development and therapy*, 2015, no. 9, pp. 3413–3421.

ШАМИТОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (shamitva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-7822>).

МАТЬКОВ КОНСТАНТИН ГЕННАДЬЕВИЧ – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (shamitva@mail.ru).

ШИХРАНОВА ДАРЬЯ ДМИТРИЕВНА – студентка II курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (dashulyash@mail.ru).

АБДУЛЛИН РАМИС РАИСОВИЧ – студент II курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (aramis.tat-1998@mail.ru).

Elena N. SHAMITOVA, Konstantin G. MATKOV, Darya D. SHIKHRANOVA, Ramis R. ABDULLIN

NEUTRALIZATION OF ANGIOPOIETIN-2 AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) FOR THERAPEUTIC PURPOSES

Key words: *angiopoietin-2, angiogenesis, angiogenesis factors, tumor angiogenesis, angiogenesis inhibitors, VEGF, vascular endothelial growth factor.*

New blood vessels in organs and tissues are formed by angiogenesis, which can take place both in the normal condition and in tumour growth. Angiogenesis supports the strength and integrity of the connections in blood vessel endothelial cells with each other and with the basement membrane. This ensures nutrition of tissues and organs, saturation with oxygen, macronutrients and micronutrients. Along with this, angiogenesis contributes to timely elimination of metabolic products. Metastatic spreading and tumor growth are supported by uncontrolled angiogenesis, that is why it is important to study the works dedicated to neutralization of angiogenesis factors, which becomes a method of combating various oncological diseases and other pathologies. The aim of this work was to study the information about modern drugs, including those at the stage of clinical trials, capable of neutralizing angiopoietin-2 – an inhibitor of angiogenesis and vascular growth factor (VEGF) – an angiogenesis activator, to evaluate the effectiveness and safety of various doses of drugs in various pathologies, to analyze the current state of studying tumor angiogenesis, achievements and prospects for the use of antiangiogenic drugs in oncological practice. The main focus was on the role of angiogenesis inhibitors and activators. To construct and structure the meta-analysis, we conducted a systematic review of the literature, searching works in open Internet resources such as PubMed, CyberLeninka, PsycINFO, Elibrary, published in the period from January 1, 2016 to March 31, 2021, devoted to studies on the effectiveness of drugs aimed at neutralizing angiopoietin-2 and VEGF. Conference materials and dissertations were analyzed to obtain additional data on research in this area.

References

1. Gosudarstvennyi Reestr Lekarstvennykh Sredstv [State Register of Medicines], LSR-004567/08. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
2. Cheberda A.E., Belousov D.Yu., Shishkin M.M. *Farmakoeconomicheskii analiz primeneniya ranibizumaba i aflibercepta dlya lecheniya patsientov s diabeticheskim makulyarnym otekom* [Pharmacoeconomic analysis of ranibizumab and aflibercept for treatment of diabetic macular edema]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2017, no. 4, pp. 17–30.
3. Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. *Rol' vegf v razviti neoplasticheskogo angiogeneza* [VEGF in neoplastic angiogenesis]. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 2, pp. 23–34.
4. Yarmonenko C. P. *Novaya paradigma kombinirovannoi antiangiogenno-tsitotoksicheskoi terapii raka* [A new paradigm for combination antiangiogenic-cytotoxic tumor therapy]. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2005, no. 4, pp. 50–58.
5. Bach F., Uddin F.J., Burke D. Angiopoietins in malignancy. *Eur J Surg Oncol*, 2007, vol. 33, no. 1, pp. 7–15.
6. Bertolini F., Shaked Y., Mancuso P., Kerbel R.S. The multifaceted circulating endothelial cell in cancer: towards marker and target identification. *Nat Rev Cancer*, 2006, vol. 6, no. 11, pp. 835–845.
7. Birbrair A., Zhang T., Wang Z.M., Messi M.L., Olson J.D., Mintz A., Delbono O. Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, vol. 307, no. 1, pp. 25–38.
8. Brauer P.R. Role in cardiovascular development and disease. *Fronot Biosci*, 2006, vol. 11, pp. 447–478.
9. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, vol. 473, no. 7347, pp. 298–307.
10. Ciombor K. K., Berlin J., Chano E. Aflibercept. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, vol. 19, no. 8, pp. 1920–1925.
11. Colleoni M., Rocca A., Sandri M.T., Zorzino L., Masci G. et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol*, 2002, vol. 13, no. 1, pp. 73–80.
12. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev*, 2004, vol. 25, no. 4, pp. 581–611.
13. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, vol. 285, no. 21, pp. 1182–1186.
14. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E., Ladoire S., Roux S. et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, vol. 56, no. 5, pp. 641–648.
15. Hu B., Cheng S.Y. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. *Curr Oncol Rep*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 111–116.
16. Hu X., Cao J., Hu W., Wu C., Pan Y. et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, p. 820.
17. Hurwitz H., Saini S. Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Safety Profile and Management of Adverse Events. *Seminars in oncology*, 2006, vol. 33, pp. 26–34.
18. Kamphaus G.D., Colorado P.C., Panka D.J., Hopfer H., Ramchandran R. et al. Canstatin, a novel matrix-derived inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *J Biol Chem*, 2000, vol. 275, no. 2, pp. 1209–1215.
19. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M., Williams G., Baker J., Lahaie M., Sheidow T. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.*, 2020, vol. 138, no. 3, pp. 244–250.
20. Khanani A.M., Patel S.S., Ferrone P.J., Osborne A., Sahni J. et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020, vol. 138, no. 9, pp. 964–972.
21. Kristensen T., Knutsson M., Wehland M., Laursen B., Grimm D., Warnke E., Magnusson N. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 23024–23041.
22. Lee M.Y., Kim S.H., Kim H.S. et al. Inhibition of hypoxia-induced angiogenesis by FK228, a specific histone deacetylase inhibitor, via suppression of HIF-1 α activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, vol. 300, no. 1, pp. 241–246.
23. Lu X., Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Design, Development and Thersapy*, 2015, no. 9, pp. 2311–2320.
24. Martin-Padura I., Marighetti P., Agliano A., Colombo F., Larzabal L. et al. Residual dormant cancer stem-cell foci are responsible for tumor relapse after antiangiogenic metronomic therapy in hepatocellular carcinoma xenografts. *Lab Invest*, 2012, vol. 92, no. 7, pp. 952–966.

25. Niu G., Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Curr Drug Targets*, 2010, vol. 11, no. 8, pp. 1000–1017.

26. O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G. et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 1997, vol. 88, no. 2, pp. 277–285.

27. Pike S.E., Yao L., Setsuda J., Jones K.D., Cherney B. et al. Calreticulin and calreticulin fragments are endothelial cell inhibitors that suppress tumor growth. *Blood*, 1999, vol. 94, no. 7, pp. 2461–2468.

28. Sahni J., Dugel P.U., Patel S.S., Chittum M.E., Berger B. et al. Safety and Efficacy of Different Doses and Regimens of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The AVENUE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020, vol. 138, no. 9, pp. 955–963.

29. Sahni J., Patel S.S., Dugel P.U., Khanani A.M., Jhaveri C.D. et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*, 2019, vol. 126, no. 8, pp. 1155–1170.

30. Wedam S.B., Low J.A., Yang S.X., Chow C.K., Choyke P. et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, no. 5, pp. 769–777.

31. Wong W.L., Su X., Li X., Cheung C.M., Klein R., Cheng C.Y., Wong T.Y. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2014, vol. 2, no. 2, pp. 106–116.

32. Zhang Y., Han Q., Ru Y., Bo Q., Wei R. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: From molecular characterization to update on clinical application. *Drug design, development and therapy*, 2015, no. 9, pp. 3413–3421.

ELENA N. SHAMITOVA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (shamitva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-7822>).

KONSTANTIN G. MATKOV – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (shamitva@mail.ru).

DARYA D. SHIKHRANOVA – 2nd Year Student of the Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (dashulyash@mail.ru).

RAMIS R. ABDULLIN – 2nd Year Student of the Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (aramis.tat-1998@mail.ru).

Формат цитирования: Шамитова Е.Н., Матьков К.Г., Шихранова Д.Д., Абдуллин Р.Р. Нейтрализация ангиопоэтина-2 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с терапевтической целью [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 2. – С. 64–79. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/2/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-2-64-79.