

- L, Tsilochristou O, Chen KW, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Keil T, Lau S, Vrtala S, Valenta R, Matricardi PM: Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life // *J Allergy Clin Immunol* 2016; 9. pii: S0091-674930959-9.
11. Santos da Silva E1, Asam C, Lackner P, Hofer H, Wallner M, Silva Pinheiro C, Alcântara-Neves NM, Ferreira F: Allergens of *Blomia tropicalis*: An Overview of Recombinant Molecules *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172: 203–214.
12. Simpson A, Lazic N, Belgrave D, Johnson P, Bishop C, Mills C, Custovic A: Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1224–1231.

УДК: 616-006.36.08

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И ХЕМОКИНОВ В АНГИОГЕНЕЗЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Исмаилова А.А., Касимова М.С., Хабибулаев Ш.З., Сангинов Д.Р., Хусейнзода З.Х., Нуридинов Й.М.*

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Государственное учреждение Республиканский онкологический научный центр
МЗСЗН Республики Таджикистан, Душанбе*

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. Angiogenezni shakllantirishning ketma-ket bosqichlarini, shuningdek, angiogenezni keltirib chiqarishi yoki to'sib qo'yishi mumkin bo'lgan o'simta mikromuhitida mavjud bo'lgan sitokinlar va xemokinlar kabi klassik regulyatorlarini taqdim etish.

Xulosalar. Angiogenez va o'simta mikromuhiti, ya'ni o'smalarda aniqlanishi mumkin bo'lgan sitokinlar va xemokinlar o'rtasida kuchli bog'liqlik ko'rsatilgan. Ushbu oqsillar o'simta ichidagi angiogenezni qattiq tartibga soladi. Ushbu sitokinlar va xemokinlar proangiogen xususiyatlarga ega bo'lganligi sababli, yallig'lanish va angiogenez saraton bilan bog'liqligi aniq.

Kalit so'zlar: sitokinlar, xemokinlar, angiogenez, mahalliy darajada rivojlangan yumshoq to'qimalar o'smalari, immunitet, yallig'lanish.

По данным исследований многих авторов различные механизмы, формирующиеся за период канцерогенеза способствуют поддержанию как самого процесса канцерогенеза так и его прогрессирования [1,2,3,6,9,12]. Таким образом, ангиогенез выступает ключевым механизмом формирования рака, так как он инициирует образование и прогрессирование сосудов крови в пределах опухолевой ткани. Эти вновь образованные сосуды крови обеспечивают поставку кислорода и питательных веществ к опухоли, содействуя ее росту [4,5,7,8,10]. Ключевыми факторами, контролирующими ангиогенез, являются пять представителей семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) [5,8,11,13,15]. Ангиогенез представляет собой характерную природу онкологических заболеваний и в последние годы стал объектом новых

SUMMARY

The aim of the study. To present the successive stages of angiogenesis formation, as well as its classical regulators, such as cytokines and chemokines present in the tumor microenvironment, which can cause or block angiogenesis.

Conclusions. A close relationship has been shown between angiogenesis and the tumor microenvironment, namely cytokines and chemokines, which can be found in tumors. These proteins tightly regulate angiogenesis inside the tumor. Since these cytokines and chemokines have pro-angiogenic properties, it becomes clear that inflammation and angiogenesis are associated with the development of cancer.

Keywords: cytokines, chemokines, angiogenesis, locally advanced soft tissue tumors, immunity, inflammation.

терапевтических подходов. Тем не менее, ангиогенез это многогранный процесс со множеством дублирующих путей, которые обеспечивают его сохранение [10,14,18,20]. На следующем этапе проанализируем, как цитокины и хемокины, находящиеся в опухолевом микроокружении, могут обеспечить или препятствовать ангиогенезу. И, наконец, мы концентрируемся на терапевтических методах, направленных на ангиогенез при раковых заболеваниях, а также на трудностях, которые им необходимо преодолеть [10,15].

Таким образом, увеличение опухоли при солидном раке требует достаточного обеспечения питательными веществами и кислородом, образующимися в процессе ангиогенеза. Многочисленные исследования подтвердили, что данный механизм имеет

ключевое значение в прогрессии развития рака и, скорее всего, является своеобразным индикатором определенного рака. Этот процесс требует тщательного контроля, особенно за проангиогенными и антиангиогенными цитокинами [9,16,17,19]. В этой статье мы рассмотрим роль цитокинов в модуляции ангиогенеза. А также, мы сделаем обобщение терапевтических подходов, основанных на регулировании цитокинов, и их клиническом значении.

Васкулогенез и ангиогенез являются основными процессами формирования кровеносных сосудов. Васкулогенез представляет собой формирование кровеносных сосудов *de novo*, в то время как ангиогенез – это образование новых кровеносных сосудов уже из существующих. Ангиогенез играет важную роль в физиологических процессах, таких как эмбрионное развитие и менструальный цикл. Этот механизм также значительно участвует в формировании рака [10,20,22,25]. Значение этого процесса в развитии рака было акцентировано ещё в 1800 году. Поистине, немецкие ученые установили, что некоторые опухоли имеют обильную васкуляризацию, что подчеркивает теорию об образовании новых кровеносных сосудов при развитии некоторых видах рака. Позднее Альгир и соавторы в 1948 году показали на мышах, что росту меланомы предшествует развитие кровеносных сосудов [5,9,20,26]. Последующие исследования более четко определили ангиогенез, и в 2004 году было одобрено первое антиангиогенное лечение как способ борьбы с раком, а Ханахан и Вайнберг определили его как характерная черта рака [20,26]. Цитокины и хемокины являются растворимыми белками, способными оказывать воздействие на клетки и ткани на расстоянии. Они воздействуют на клетки-мишени, связываясь со специфическими рецепторами с высокой аффинностью. В этой статье мы разберем в основном роль цитокинов и хемокинов в модуляции ангиогенеза в относительно опухоли. В итоге также определим как терапия может модулировать ангиогенез опухоли [2,13,16,29].

Существуют классические регуляторы ангиогенеза, к которым относятся семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), который является самым важным индуктором ангиогенеза. Семейство VEGF включает в себя пять гликолизированных факторов роста и нескольких вариантов продуктов альтернативного сплайсинга м-РНК : VEGF-8, VEGF-A, C, D, и плацентарный фактор роста (PGF), регулирующие как васкулогенез, так и ангиогенез, связывающимися с соответствующими рецепторами тирозинкиназы, корецепторами (NP) и протегликаны [15,26]. Установлено, что VEGF ингибируют иммунитет и действуют непосредственно на выживание и инвазию раковых клеток [30]. Это семейство оказывает митогенное и антиапоптотическое влияние на эндотелиальные клетки, вызывая их миграцию и пролиферацию [24,28]. Вдобавок, эти факторы роста содействуют проницаемости кровеносных сосудов

для ремоделирования кровеносных и лимфатических сосудов. Происходит усиление экспрессии VEGF под воздействием HIF-1 α , активацией онкогенов, таких как Ras, факторов роста и цитокинов, таких как ИЛ-1, фактор некроза опухоли- α (TNF α), эпидермальный фактор роста (EGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Различные клетки, такие как гладкомышечные клетки, кератиноциты, эндотелиальные клетки, тромбоциты, нейтрофилы и макрофаги продуцируют VEGF-A. Считается, что около 60% всех опухолей производят данную молекулу [17,23,26,29].

Ангиопоэтины (Ang) активируют ангиогенез и регулируют ремоделирование и созревание сосудов. Различают четыре их вида: Ang-1 и Ang-2 хорошо охарактеризованы, но о двух других: Ang-4 и его мышинном ортологе Ang-3 известно меньше [6,18,20,28]. Эта система имеет ключевое значение в ангиогенезе. На самом деле, мыши с нехваткой Ang-1, Tie-1 или Tie-2 имеют аномальную сосудистую систему, что приводит к эмбриональной смертности [19,23]. Но у мышей с дефицитом Ang-2 ангиогенез в основном не затронут, но приводит к лимфатической дисфункции новорожденных и иногда к постнатальной летальности из-за хилезного асцита [24,27]. Особый интерес привлекает, что повышение экспрессии Ang-2 приводит к эмбриональной летальности [2,27]. Ang-2 может действовать как агонист или антагонист Tie-2, в зависимости от предрасполагающего фактора. Если Ang-2 проявляет себя как антагонист, он вызывает сосудистую дестабилизацию и проницаемость, что приводит к сосудистой регрессии [28]. В нормальных условиях кровеносные сосуды стабильны и находятся в состоянии покоя. Ang-2 заложен в тельцах Вейбеля-Паладе [17,19], и его экспрессия относительно низкая. Ang-1 подавляет транскрипцию Ang-2, и следовательно, его экспрессия доминирует. Ang-1 является конститутивным агонистом Tie-2. Эта молекула экспрессируется муральными клетками, фибробластами, опухолевыми клетками и не сосудистыми клетками [28].

Также нужно отметить наличие семейства FGF, которое состоит из 22 членов: FGF-1 до FGF-23, разделенных на семь подсемейств [4,9,17,23]. Их биологические процессы осуществляются через четыре рецептора: FGFR1 до 4. Сигнальный путь FGF/FGFR контролирует такие биологические функции, как пролиферация эндотелиальных клеток, выживание, дифференцировка, образование трубок, выработка протеазы и ангиогенез [7,23]. Но вклад семейства FGF в ангиогенез до сих пор является спорным. Было показано, что FGF-4 и FGF-8 и особенно FGF-1 и FGF-2 проявляют проангиогенные свойства в различных моделях. Исследования *in vitro* показали, что FGF-2 через паракринные и аутокринные механизмы индуцирует экспрессию VEGF эндотелиальными клетками сосудов [15]. Помимо этого, асигнализации FGF в эндотелиальных клетках снижает экспрессию VEGFR-2, опосредованную активацией Erk1/2

[16,23]. К типам рака, представляющим собой изменение FGFR, относят таких как рак головы и шеи, не мелкоклеточный рак легких, уротелиальный рак, рак желудка и рак молочной железы.

Кроме того, открыт еще один весьма интересный маркер- как фактор роста тромбоцитов (PDGF). Сигнальный путь PDGF/PDGFR играет ключевую роль в ангиогенезе и, в особенности активирует привлечение перититов в сосуды, чем обеспечивает стабильность сосудов и выживание эндотелиальных клеток.

Ну и конечно же самое интересное для иммунологов это исследование из-за связи интерлейкинов с ангиогенезом. Ангиогенез может модулировать иммунную систему путем действия цитокинов. Этот процесс снижает инфильтрацию иммунных клеток, влияя на экспрессию белков на эндотелиальных клетках. Ангиогенез также индуцирует иммуносупрессивную микросреду опухоли. На самом деле, он активирует привлечение иммуносупрессивных клеток, таких как Treg и MDSC, к опухоли, в то же время снижая созревание DC и пролиферацию CD3⁺ и цитотоксичность. Следовательно, некоторые иммунные клетки способны модулировать ангиогенез [6,23].

Интерес вызывает изучение семейства интерферонов. У людей имеются три подтипа интерферона: тип I, включающий IFN- α/β , тип II с IFN- γ , а также тип III с IFN- λ . Установлено, что IFN типа I подавляют процесс ангиогенеза [6,11], они предотвращают выработку проангиогенных факторов, таких как bFGF, VEGF и IL-8 опухолевыми клетками [7,27]. IFN- α/β также ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток и секрецию молекул хемотаксиса эндотелиальных клеток [27]. IFN- α ингибирует выработку bFGF и IL-8 опухолевыми клетками в клетках рака мочевого пузыря человека [7,22]. IFN типа III также обладает способностью ингибировать ангиогенез [5,7]. Известно также, что IFN- γ ингибирует ангиогенез, тем самым вызывая ангиостаз, нормальную систему регуляции для создания новых кровеносных сосудов [27].

Нельзя признать тот факт, что важна роль семейства интерлейкинов-6, которое состоит из: IL-6, IL-11, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), фактор ингибирования лейкемии (LIF), онкостатин М (OSM), кардиотрофин 1 (CTF1), кардиотрофин-подобный цитокиновый фактор 1 (CLCF1). Относительно недавно к семейству интерлейкина-6 были добавлены IL-27, IL-35 и IL-39 [8,25]. IL-6 может активировать экспрессию м-РНК VEGF в клетках A431, человеческой клеточной линии эпидермоидной карциномы, а также в крысиной глиомной клеточной линии C6 [25,28]. На опыте голых мышей, Вэй и др. показали, что IL-6 способствует росту опухоли человеческого рака шейки матки C33A через VEGF-зависимый ангиогенез [28]. При гепатоцеллюлярной карциноме, почечно-клеточной карциноме, колоректальном раке и глиобластоме повышение

уровня циркулирующего IL-6 обуславливает плохой ответ на сунитиниб и бевацизумаб, ингибитор тирозинкиназы, нацеленный на путь VEGF/VEGFR, и антитело против VEGF соответственно [28,29].

Особый интерес вызывают также семейство хемокинов CXС, проявляющие ангиогенные или антиангиогенные свойства на основе мотива ELR (Glu-Leu-Arg). Наличие этого мотива способствует ангиогенезу, а его отсутствие подавляет ангиогенез. CXCL1, CXCL6 и CXCL8, CXCL5 являются ELR-положительными и способствуют ангиогенезу, тогда как CXCL4, CXCL10 и CXCL14 являются ELR-отрицательными и подавляют ангиогенез. Однако CXCL12 является ELR-отрицательным, но способствует ангиогенезу [29]. В тканях человеческого CRC сверх экспрессия CXCL5 положительно взаимосвязано с экспрессией CD31. Этот хемокин индуцирует экспрессию VEGF-A в HUVEC, а стимулирует образование, миграцию и пролиферацию трубок HUVEC через CXCR2 [17,129]. CXCL1 также способен стимулировать ангиогенез при колоректальном раке. Интересно, что рецептор CXCL1, CXCR2 повышен в ткани CRC, а CXCL1 стимулирует рост опухоли и увеличивает плотность микрососудов [15,18].

Одним из наиболее эффективных путей молекулярно-генетической терапии рака является блокирование ангиогенеза. Наиболее изученными и используемыми при раке терапией является, терапия направленная на сигнальный путь VEGF. Имеются три рекомбинантных белка, одобренных для лечения рака: Бевацизумаб, Афлиберцепт и Рамуцирумаб. Бевацизумаб и Рамуцирумаб являются гуманизированными моноклональными антителами, направленные, соответственно, на все изоформы VEGF-A и VEGFR-2[9,12,17,21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью этой обзорной статьи было подчеркнуть тесную связь между ангиогенезом и микроокружением опухоли, а именно цитокинами и хемокинами, которые можно обнаружить в опухолях. Продуцируя такие молекулы, клетки иммунной системы, а также стромальные клетки, строго регулируют ангиогенез внутри опухоли.

Следовательно, образование новых сосудов является завершающим этапом и важнейшим признаком онкологического процесса. Справедливо, что ведущая роль у трёх членов семейства VEGF-A, действующие через рецептор VEGFR-2, при этом все три члена семейства рецепторов VEGF вместе с онкогенами ROS и MUC и факторами роста (F,G,F,TGF-B) играют важную роль как в васкулогенезе, так и в ангиогенезе. В свою очередь факторы роста EGF, гипоксия и хемокины сильно индуцируют секрецию VEGF.

Воспалительный процесс является важнейшей ключевой особенностью опухолеобразования и отличительным признаком рака, а также сильным проангиогенным сигналом. Учитывая что такие цитокины, как IL-1 β , IL-6 и TNF, обладают проангиогенными

свойствами, становится очевидным, что воспалительный процесс и ангиогенез связаны с раковыми патологиями. Интересно отметить, что цитокины, вырабатываемые классическими проопухолевыми иммунными клетками, такими как Tregs, которые продуцируют IL-10 и IL-35; клетками Th17, которые продуцируют IL-17 и IL-22; или клетками Th2 с IL-4, являются проангиогенными факторами. И наоборот, известные противоопухолевые иммунные клетки связаны с антиангиогенными молекулами, такими как IFN γ и IL-12, с NK-клетками, Th1 и цитотоксическими CD8 Т-лимфоцитами. Хемокины нужны для привлечения клеток градиентно-зависимым образом, и их влияние на ангиогенез взаимосвязаны с тем, какие клетки они привлекают, а также от их непосредственного влияния на ангиогенез. Связь между антиангиогенным лечением и химиотерапией или иммунотерапией начинает давать многообещающие результаты, и вполне вероятно, что в будущем появится больше ассоциаций такого рода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Algire, G.H.; Legallais, F.Y. Growth and vascularization of transplanted mouse melanomas. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1948, 4, 159–170.
2. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011, 144, 646–674.
3. Zanotelli, M.R.; Reinhart-King, C.A. Mechanical Forces in Tumor Angiogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018, 1092, 91–112.
4. Lv, X.; Li, J.; Zhang, C.; Hu, T.; Li, S.; He, S.; Yan, H.; Tan, Y.; Lei, M.; Wen, M.; et al. The role of hypoxia-inducible factors in tumor angiogenesis and cell metabolism. *Gen. Dis.* 2017, 4, 19–24.
5. Manuelli, V.; Pecorari, C.; Filomeni, G.; Zito, E. Regulation of redox signaling in HIF-1-dependent tumor angiogenesis. *FEBS J.* 2021.
6. Gluzman-Poltorak, Z.; Cohen, T.; Herzog, Y.; Neufeld, G. Neuropilin-2 is a receptor for the vascular endothelial growth factor (VEGF) forms VEGF-145 and VEGF-165 [corrected]. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 18040–18045.
7. Park, J.E.; Chen, H.H.; Winer, J.; Houck, K.A.; Ferrara, N. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 25646–25654.
8. Adini, A.; Kornaga, T.; Firoozbakht, F.; Benjamin, L.E. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. *Cancer Res.* 2002, 62, 2749–2752.
9. Ziche, M.; Maglione, D.; Ribatti, D.; Morbidelli, L.; Lago, C.T.; Battisti, M.; Paoletti, I.; Barra, A.; Tucci, M.; Parise, G.; et al. Placenta growth factor-1 is chemotactic, mitogenic, and angiogenic. *Lab. Investig.* 1997, 76, 517–531.
10. Taylor, A.P.; Rodriguez, M.; Adams, K.; Goldenberg, D.M.; Blumenthal, R.D. Altered tumor vessel maturation and proliferation in placenta growth factor-producing tumors: Potential relationship to post-therapy tumor angiogenesis and recurrence. *Int. J. Cancer* 2003, 105, 158–164.
11. Yamakawa, M.; Liu, L.X.; Date, T.; Belanger, A.J.; Vincent, K.A.; Akita, G.Y.; Kuriyama, T.; Cheng, S.H.; Gregory, R.J.; Jiang, C. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors. *Circ. Res.* 2003, 93, 664–673.
12. Carmeliet, P.; Moons, L.; Luttun, A.; Vincenti, V.; Compernelle, V.; De Mol, M.; Wu, Y.; Bono, F.; Devy, L.; Beck, H.; et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat. Med.* 2001, 7, 575–583.
13. Yang, X.; Zhang, Y.; Yang, Y.; Lim, S.; Cao, Z.; Rak, J.; Cao, Y. Vascular endothelial growth factor-dependent spatiotemporal dual roles of placental growth factor in modulation of angiogenesis and tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 13932–13937.
14. Yoo, S.A.; Kim, M.; Kang, M.C.; Kong, J.S.; Kim, K.M.; Lee, S.; Hong, B.K.; Jeong, G.H.; Lee, J.; Shin, M.G.; et al. Placental growth factor regulates the generation of TH17 cells to link angiogenesis with autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2019, 20, 1348–1359.
15. Valenzuela, D.M.; Griffiths, J.A.; Rojas, J.; Aldrich, T.H.; Jones, P.F.; Zhou, H.; McClain, J.; Copeland, N.G.; Gilbert, D.J.; Jenkins, N.A.; et al. Angiopoietins 3 and 4: Diverging gene counterparts in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 1904–1909.
16. Davis, M.R.; Zhu, Z.; Hansen, D.M.; Bai, Q.; Fang, Y. The role of IL-21 in immunity and cancer. *Cancer Lett.* 2015, 358, 107–114.
17. Maisonpierre, P.C.; Suri, C.; Jones, P.F.; Bartunkova, S.; Wiegand, S.J.; Radziejewski, C.; Compton, D.; McClain, J.; Aldrich, T.H.; Papadopoulos, N.; et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997, 277, 55–60.
18. Hashiyama, M.; Iwama, A.; Ohshiro, K.; Kurozumi, K.; Yasunaga, K.; Shimizu, Y.; Masuho, Y.; Matsuda, I.; Yamaguchi, N.; Suda, T. Predominant expression of a receptor tyrosine kinase, TIE, in hematopoietic stem cells and B cells. *Blood* 1996, 87, 93–101.
19. Saharinen, P.; Kerkela, K.; Ekman, N.; Marron, M.; Brindle, N.; Lee, G.M.; Augustin, H.; Koh, G.Y.; Alitalo, K. Multiple angiopoietin recombinant proteins activate the Tie1 receptor tyrosine kinase and promote its interaction with Tie2. *J. Cell Biol.* 2005, 169, 239–243.
20. Sato, T.N.; Tozawa, Y.; Deutsch, U.; Wolburg-Buchholz, K.; Fujiwara, Y.; Gendron-Maguire, M.;

- Gridley, T.; Wolburg, H.; Risau, W.; Qin, Y. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. *Nature* 1995, 376, 70–74.
21. Gale, N.W.; Thurston, G.; Hackett, S.F.; Renard, R.; Wang, Q.; McClain, J.; Martin, C.; Witte, C.; Witte, M.H.; Jackson, D.; et al. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev. Cell* 2002, 3, 411–423.
 22. Benest, A.V.; Kruse, K.; Savant, S.; Thomas, M.; Laib, A.M.; Loos, E.K.; Fiedler, U.; Augustin, H.G. Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage. *PLoS ONE* 2013, 8, e70459.
 23. Fiedler, U.; Scharpfenecker, M.; Koidl, S.; Hegen, A.; Grunow, V.; Schmidt, J.M.; Kriz, W.; Thurston, G.; Augustin, H.G. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood* 2004, 103, 4150–4156.
 24. Saharinen, P.; Eklund, L.; Alitalo, K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017, 16, 635–661.
 25. Oh, H.; Takagi, H.; Suzuma, K.; Otani, A.; Matsumura, M.; Honda, Y. Hypoxia and vascular endothelial growth factor selectively up-regulate angiopoietin-2 in bovine microvascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 15732–15739.
 26. Korhonen, E.A.; Lampinen, A.; Giri, H.; Anisimov, A.; Kim, M.; Allen, B.; Fang, S.; D'Amico, G.; Sipila, T.J.; Lohela, M.; et al. Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J. Clin. Investig.* 2016, 126, 3495–3510.
 27. Helfrich, I.; Edler, L.; Sucker, A.; Thomas, M.; Christian, S.; Schadendorf, D.; Augustin, H.G. Angiopoietin-2 levels are associated with disease progression in metastatic malignant melanoma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2009, 15, 1384–1392.
 28. Wang, X.; Bullock, A.J.; Zhang, L.; Wei, L.; Yu, D.; Mahagaokar, K.; Alsop, D.C.; Mier, J.W.; Atkins, M.B.; Coxon, A.; et al. The role of angiopoietins as potential therapeutic targets in renal cell carcinoma. *Transl. Oncol.* 2014, 7, 188–195.
 29. Im, J.H.; Tapmeier, T.; Balathasan, L.; Gal, A.; Yameen, S.; Hill, S.; Smart, S.; Noterdaeme, O.; Kelly, M.; Brady, M.; et al. G-CSF rescues tumor growth and neo-angiogenesis during liver metastasis under host angiopoietin-2 deficiency. *Int. J. Cancer* 2013, 132, 315–326.
 30. Ганцев К.Ш., Ш.Р. Кзыргплин и соовт. Онкология 2. D.M. ГЭОТАР- Медиа. 2024 . 437с
-