

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Тугузбаева Г.М., Павлов В.Н., Еникеев Д.А.

## Анализ противоопухолевого эффекта эндостатина в отношении плоскоклеточного рака полости рта по результатам экспериментальных исследований

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
450008, Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3

При плоскоклеточном раке полости рта основной причиной летальных исходов является метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Злокачественный рост и формирование метастазов напрямую зависят от степени кровоснабжения первичного очага новообразования. Известно, что по мере прогрессирования опухолевого процесса сопровождается нарушением сбалансированной в норме системы регуляции ангиогенеза с превалированием уровня ангиогенных стимуляторов над ингибиторами. В связи с этим, использование антиангиогенных средств является патофизиологически обоснованным методом борьбы со злокачественным ростом. В обзоре обсуждаются данные доклинических исследований участия эндостатина, природного ингибитора ангиогенеза, в процессах подавления прогрессии и метастазирования плоскоклеточного рака челюстно-лицевой области. Проанализированы патогенетические механизмы ингибирования эндостатином опухолевого роста в экспериментальных моделях рака полости рта. Эндостатин можно рассматривать в качестве потенциального противоопухолевого средства для лечения данной нозологии.

**Ключевые слова:** эндостатин; плоскоклеточный рак полости рта; неоангиогенез; метастазирование

**Для цитирования:** Тугузбаева Г.М., Павлов В.Н., Еникеев Д.А. Анализ противоопухолевого эффекта эндостатина в отношении плоскоклеточного рака полости рта по результатам экспериментальных исследований». *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4): 134-139.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.134-139

**Для корреспонденции:** Павлов Валентин Николаевич, e-mail: pavlov@bashgmu.ru

**Участие авторов:** Тугузбаева Г.М. – сбор и обработка материала, написание текста; Павлов В.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи; Еникеев Д.А. – концепция и дизайн исследования, анализ публикаций по теме статьи.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым

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

Поступила 30.08.2019

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Tuguzbaeva G.M., Pavlov V.N., Enikeev D.A.

## Analysis of the anticancer effect of endostatin on oral squamous cell carcinoma based on results of experimental studies

Bashkir State Medical University,  
Lenina Str. 3, Ufa 450008, Russia

The main reason for cancer-associated mortality in patients with oral squamous cell carcinoma is metastatic spread to regional lymph nodes. It is known that the processes of malignant growth and metastasis are highly dependent on blood supply to the primary cancerous focus. The development of malignancy is accompanied by failure of the normally well-balanced system of angiogenesis regulation with prevalence of proangiogenic factors over inhibitors. Therefore, the use of angiogenic inhibitors is a pathophysiologically justified method aimed at suppression of cancer progression. This review presents reports of experimental studies on the role of endostatin, a natural inhibitor of angiogenesis, in processes of tumour shrinkage in squamous cell carcinoma of the maxillofacial region. The authors analysed pathogenic mechanisms of the anticancer effects exhibited by endostatin in preclinical models of oral malignancy. Endostatin can be regarded as a potential antitumor agent for the treatment of oral squamous cell carcinoma.

**Keywords:** endostatin; oral squamous cell carcinoma; neoangiogenesis; metastasis

**For citation:** Tuguzbaeva G.M., Pavlov V.N., Enikeev D.A. Analysis of the anticancer effect of endostatin on oral squamous cell carcinoma based on results of experimental studies. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(4): 134-139. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.134-139

**For correspondence:** **Pavlov Valentin Nikolaevich**, MD, PhD, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Urology, Rector of Bashkir State Medical University; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

**Contributions:** Tuguzbaeva G.M. – material collection and processing, text writing; Pavlov V.N. – concept and design of research, analysis of publications, editing; Enikeev D.A. – concept and design of research, analysis of publications

**Acknowledgment.** The work was supported by the Grant of Republic Bashkortostan for Young Scientists.

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

**Information about the authors:**

Tuguzbaeva G.M., <https://orcid.org/0000-0001-7713-1891>

Pavlov V.N., <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Enikeev D.A., <https://orcid.org/0000-0001-6270-583x>

Received 30.08.2019

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями полости рта на территории Российской Федерации за последнее десятилетие имеет тенденцию к увеличению, занимая 5-е место по темпам прироста среди всех впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (прирост 36,36% за 2008–2018 гг.) [1]. В общей структуре онкологических заболеваний полости рта плоскоклеточный рак слизистой оболочки диагностируется в 90% случаев и характеризуется быстрым темпом роста и ранним распространением метастазов [2–5]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и комплексном лечении, показатель смертности при плоскоклеточной карциноме полости рта (ПКПР) остается относительно высоким [6, 7]. Основной причиной летального исхода при указанном диагнозе значится метастазирование в регионарные лимфатические узлы [8]. Являясь важным прогностическим фактором, данный процесс определяет пятилетнюю выживаемость пациентов [9, 10].

Неоангиогенез, образование новых кровеносных сосудов, играет решающую роль как при становлении опухолевого процесса, так и при формировании метастазов [11]. Условно в течении канцерогенеза можно выделить 2 фазы: аваскулярную и васкулярную. На начальном этапе система регуляции ангиогенеза сохраняет баланс между позитивными и негативными сигналами в опухолевом микроокружении, что соответствует бессосудистой фазе онкогенеза [12]. Ввиду отсутствия должной системы кровоснабжения, обмен веществ в опухоли на данном этапе реализуется путем диффузии питательных веществ и продуктов катаболизма. В этом случае ограниченный базальной мембраной патологический процесс не превышает 1–2 мм в диаметре и не имеет признаков инвазии в подлежащие ткани [13]. По мере прогресси-

рования опухоль вступает во 2-ю фазу, при которой равновесие между стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза нарушается, и опухолевые клетки начинают усиленно секретировать проангиогенные факторы (фактор роста эндотелия сосудов VEGF, основной фактор роста фибробластов bFGF, эпидермальный фактор роста EGF) [14]. Так запускается процесс неоангиогенеза, главной задачей которого является доставка кислорода и питательных веществ к новообразованию. В итоге, опухолевый процесс приобретает злокачественный характер течения, что сопровождается увеличением первичного очага, его инвазией и метастазированием. Показано, что повышенная экспрессия проангиогенного фактора VEGF в тканях плоскоклеточной карциномы полости рта ассоциирована с неблагоприятным клиническим исходом заболевания [15, 16]. Кроме того, при исследовании уровня васкуляризации рака челюстно-лицевой области установлена прямая корреляция между плотностью микроциркуляторного русла опухолевого очага и активностью метастазирования [17, 18]. Таким образом, развитая сеть кровеносных сосудов, с одной стороны, поддерживает высокий уровень обмена веществ в очаге малигнизации, а с другой – служит путем распространения раковых клеток по всему организму. Использование в этой ситуации антиангиогенных средств может быть эффективным с точки зрения ограничения роста опухоли и минимизации метастазирования [19].

Одним из компонентов системы ингибирования ангиогенеза является эндостатин, полипептид с молекулярной массой 20 кДа, представляющий собой C-терминальный фрагмент коллагена XVIII [20]. С момента открытия эндостатина в 1997 г. проведено немало исследований, посвященных изучению его антиан-

гиогенных свойств [21–23]. Наряду с этим известны случаи прямого антионкогенного эффекта полипептида на раковые клетки различного происхождения [24–28]. Однако, несмотря на значительный объем накопленных знаний о противоопухолевой активности эндостатина, до сих пор не был проведен комплексный анализ молекулярных основ и патогенетических механизмов ингибирования эндостатином ПКПР.

Способность эндостатина угнетать неоангиогенез в очаге малигнизации реализуется воздействием сразу на несколько путей внутриклеточной передачи сигналов. Доказано, что природный ингибитор ангиогенеза снижает показатели выживаемости эндотелиоцитов путем активации апоптоза. Запуск механизма запрограммированной гибели клеток происходит за счет подавления синтеза антиапоптотического белка Bcl-2 [29]. Также продемонстрировано участие эндостатина в регуляции клеточного цикла. Воздействуя опосредованно через систему инактивации Циклина D1, полипептид блокирует переход клеток из G1 в S фазу, что в конечном итоге тормозит пролиферацию эндотелиоцитов [30]. Примечательно, что помимо антипролиферативного эффекта, эндостатин также выполняет функцию ингибитора миграционной активности эндотелиальных клеток [31]. В частности, антимиграционный эффект полипептида реализуется через интегриновые рецепторы типа  $\alpha_5\beta_1$ , являющиеся непосредственными эффекторами онкогенных сигнальных путей FAK/MEK/ERK1 и FAK/MEKK/p38 [32, 33]. В связи с тем, что пролиферация и миграция эндотелиоцитов обеспечивают нормальное течение ангиогенеза, нарушение этих этапов влечет за собой деградацию сосудистой сети [34, 35]. Итогом перечисленных процессов является угнетение роста первичного опухолевого очага за счет уменьшения объема доставки необходимых питательных веществ. Кроме того, лишение новообразования должного кровоснабжения позволяет ограничить распространение раковых клеток и формирование метастазов.

Несмотря на доказанную противоопухолевую эффективность эндостатина внедрение его в клиническую практику весьма ограничено. Лишь в Китае человеческий рекомбинантный эндостатин, запатентованный под названием ENDOSTAR®, одобрен для лечения немелкоклеточного рака легких [36]. Однако, использование антионкогенного потенциала эндостатина в терапии ПКПР может быть не менее эффективным ввиду анатомических и патофизиологических особенностей данного типа опухоли. Прежде всего, это обильная васкуляризация злокачественных новообразований челюстно-лицевой области, которая

значительно усугубляет лечение онкологических пациентов, существенно повышая риск возникновения осложнений в виде кровотечений [37, 38]. Кроме того, результаты недавних исследований свидетельствуют о существенном снижении уровня белка эндостатина в сыворотке крови пациентов с ПКПР по сравнению со здоровыми людьми. Авторами статьи также продемонстрирована статистически значимая ассоциация между концентрацией эндостатина и стадией злокачественного новообразования [39]. Интересно, что подобная закономерность прослеживается и для экспрессии эндостатина непосредственно в тканях опухолевого очага. Так, при проведении иммуногистохимического анализа образцов ПКПР без метастазирования в 100% случаев была выявлена средняя степень экспрессии эндостатина, в то время как в группе метастазирующего рака только в 30% случаев наблюдалась средняя интенсивность, а в остальных 70% слабая [40].

Принимая во внимание имеющиеся данные, логично предположить, что механизм активации ангиогенного потенциала при опухолевом процессе может быть использован в лечении ПКПР. Действительно, в экспериментальном исследовании Z. Adhim и соавт. показано, что использование аденовируса E10A, несущего ген эндостатина, в клеточных культурах рака челюстно-лицевой области приводит к стабильной экспрессии данного полипептида *in vitro* [41]. Кроме того, авторами продемонстрирован значительный эффект ингибирования роста ксенографтных опухолей указанного типа при введении E10A в комбинации с цисплатином. В образцах опухолевых тканей экспериментальной группы животных выявлено значимое снижение плотности микроциркуляторного русла по отношению к группе, получавшей химиотерапевтический препарат в виде монотерапии. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о целесообразности применения эндостатина в комбинированной терапии ПКПР.

Наряду со своей главной функцией ингибитора ангиогенеза, эндостатин способен оказывать непосредственное противоопухолевое действие, в том числе и на клетки ПКПР. В работе R.P. Wilson и соавт. продемонстрирована эффективность эндостатина как средства, подавляющего миграцию и инвазию клеточных линий ПКПР путем изменения активности транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B и AP-1 [42]. Известно, что под контролем сигнальных путей NF- $\kappa$ B и AP-1 находятся множество генов, ответственных за опухолевую прогрессию [43]. Также в ходе данного исследования установлен механизм реализации противоопухолевого потенциала полипептида

за счет подавления экспрессии матриксных металлопротеиназ-9, -10 и фактора роста эндотелия сосудов. Представляют интерес данные, полученные группой финских ученых в экспериментах с плоскоклеточным раком языка [44]. С помощью *in vitro* метода желатиновой зимографии проведен анализ активности матриксных металлопротеиназ-2, -9 и -13 в опухолевых клеточных линиях, подвергшихся лечению эндостатином. В результате зафиксировано, что под действием природного ингибитора ангиогенеза блокируется преобразование протеолитических ферментов в активные формы. Данный эффект имеет весьма важную терапевтическую значимость, ведь процесс инвазивного роста новообразования непосредственно связан с активностью секретируемых раковыми клетками протеиназ [45]. В литературе имеются указания на наличие прямой корреляционной зависимости между экспрессией матриксных металлопротеиназ и метастазированием в регионарные лимфатические узлы при ПКПР [46]. Другое исследование раскрывает механизм прямого противоопухолевого действия эндостатина в условиях характерной для опухолевого очага гипоксии. Группой ученых под руководством С. Hebert открыта способность полипептида подавлять экспрессию фактора VEGF посредством контроля образования уровня оксида азота, вырабатываемого клетками ПКПР [47]. Кроме того, установлено, что при использовании ингибиторов синтеза оксида азота совместно с эндостатином, имеет место потенцирование антимиграционного и антиинвазивного эффекта в отношении опухолевых клеток. Обращает на себя внимание экспериментальная работа японских ученых, посвященная изучению механизмов влияния эндостатина на лимфогенное метастазирование ПКПР [48]. С одной стороны, в условиях *in vitro* полипептид не был способен снизить пролиферацию самих раковых клеток. Однако, терапия природным ингибитором ангиогенеза сопровождалась регрессией роста ксенографтов плоскоклеточного рака полости рта. При проведении гистологического исследования образцов опухолевых тканей обнаружено уменьшение числа кровеносных и лимфатических сосудов в группе с эндостатином по сравнению с контрольной. Анализ экспрессии фактора VEGF-C, маркера лимфатических сосудов, выявил значительное снижение синтеза данного белка в образцах, подвергшихся воздействию полипептида. Таким образом, антионкогенная активность эндостатина в условиях *in vivo* возможна благодаря ингибированию лимфангиогенеза в опухолевом очаге.

Весьма противоречивыми являются данные финских исследователей о характере воздействия эндо-

статина на ПКПР [49]. Согласно результатам иммуногистохимического анализа показателя Ki-67, индекс пролиферативной активности опухолевых клеток, трансфицированных геном эндостатина, превышает аналогичный показатель в тканях контрольной группы. Кроме того, показан механизм супрессии апоптоза эндостатином за счет снижения уровня активной каспазы-3 в раковых клетках. Это единственный пример, иллюстрирующий активирующее действие полипептида на пролиферацию опухолевых клеток. Тем не менее, в ходе дальнейших экспериментов продемонстрирована способность эндостатина ингибировать инвазию ПКПР в условиях *in vitro* и *in vivo*, а также миграцию гингивальных фибробластов из опухолевого окружения.

Проведенный нами анализ опубликованных экспериментальных исследований, посвященных изучению воздействия эндостатина на ПКПР, позволяет сделать вывод о способности природного ингибитора ангиогенеза подавлять прогрессию злокачественных новообразований челюстно-лицевой области за счет ингибирования неоангиогенеза и метастазирования. Следует отметить, что противоопухолевый эффект эндостатина — это результат комплексного воздействия на раковые клетки, эндотелиоциты и компоненты опухолевого микроокружения. Таким образом, приведенные аргументы доказательно обосновывают перспективность дальнейших исследований в указанном направлении. В данной ситуации крайне важным становится глубокое понимание патогенетических механизмов опухолевого процесса с целью оптимизации применения эндостатина и создания на его основе новых методов лечения, способных ингибировать развитие плоскоклеточного рака полости рта.

### Литература

(п.п. 2-49 см. References)

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.

### References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIRTs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019. (in Russian)
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69(1): 7-34.
3. Chow L.Q.M. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 60-72.

4. Alsahafi E., Begg K., Amelio I., Raulf N., Lucarelli P., Sauter T. et al. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death Dis.* 2019; 10(8): 540.
5. García-Martín J.M., Varela-Centelles P., González M., Seoane-Romero J.M., Seoane J., García-Pola M.J. Epidemiology of oral cancer. In: Panta P., eds. *Oral Cancer Detection*. Cham: Springer; 2019: 81-93.
6. Elkrief A., Makhoul N., Bouganim N. Novel and Emerging Chemotherapeutic Agents in Head and Neck Cancer. In: Kademani D., eds. *Improving Outcomes in Oral Cancer*. Cham: Springer; 2020: 117-28.
7. Liu Y., Yang M., Luo J., Zhou H. Radiotherapy targeting cancer stem cells “awakens” them to induce tumour relapse and metastasis in oral cancer. *Int J Oral Sci.* 2020; 12(1): 19.
8. Forghani R., Chatterjee A., Reinhold C., Pérez-Lara A., Romero-Sanchez G., Ueno Y. et al. Head and neck squamous cell carcinoma: prediction of cervical lymph node metastasis by dual-energy CT texture analysis with machine learning. *Eur Radiol.* 2019; 29(11): 6172-81.
9. Xing Y., Zhang J., Lin H., Gold K.A., Sturgis E.M., Garden A.S. et al. Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2016; 122(4): 534-45.
10. Chen L., Zhou Z., Sher D., Zhang Q., Shah J., Pham N.L. et al. Combining many-objective radiomics and 3D convolutional neural network through evidential reasoning to predict lymph node metastasis in head and neck cancer. *Phys Med Biol.* 2019; 64(7): 075011.
11. Saman H., Raza S.S., Uddin S., Rasul K. Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches. *Cancers (Basel).* 2020; 12(5): 1172.
12. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res.* 1985; 43: 175-203.
13. Folkman J., Kalluri R. Cancer without disease. *Nature.* 2004; 427(6977): 787.
14. Teleanu R.I., Chircov C., Grumezescu A.M., Teleanu D.M. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment. *J Clin Med.* 2020; 9(1): 84.
15. Kyzas P.A., Stefanou D., Batistatou A., Agnantis N.J. Prognostic significance of VEGF immunohistochemical expression and tumor angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005; 131(9): 624-30.
16. Seki S., Fujiwara M., Matsuura M., Fujita S., Ikeda H., Asahina I. et al. Prediction of outcome of patients with oral squamous cell carcinoma using vascular invasion and the strongly positive expression of vascular endothelial growth factors. *Oral Oncol.* 2011; 47(7): 588-93.
17. de Oliveira M.V.M., Gomes É.P.P., Pereira C.S., de Souza L.R., Barros L.O., Mendes D.C. et al. Prognostic value of microvessel density and p53 expression on the locoregional metastasis and survival of the patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013; 21(5): 444-51.
18. Yamamoto C., Yuasa K., Okamura K., Shiraishi T., Miwa K. Vascularity as assessed by Doppler intraoral ultrasound around the invasion front of tongue cancer is a predictor of pathological grade of malignancy and cervical lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2016; 45(3): 20150372.
19. Mukherjee A., Madamsetty V.S., Paul M.K., Mukherjee S. Recent advancements of nanomedicine towards antiangiogenic therapy in cancer. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2): 455.
20. Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy - endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res.* 2006; 312(5): 594-607.
21. He L., Zhao C., Li Y., Du G., Liu K., Cui D. et al. Antiangiogenic effects of recombinant human endostatin in lung cancers. *Mol Med Rep.* 2018; 17(1): 79-86.
22. Li K., Shi M., Qin S. Current Status and Study Progress of Recombinant Human Endostatin in Cancer Treatment. *Oncol Ther.* 2018; 6(1): 21-43.
23. Rezaei N., Mehrnejad F., Vaezi Z., Sedghi M., Asghari S.M., Naderi-Manesh H. Encapsulation of an endostatin peptide in liposomes: Stability, release, and cytotoxicity study. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020; 185: 110552.
24. Cui R., Ohashi R., Takahashi F., Yoshioka M., Tominaga S., Sasaki S. et al. Signal transduction mediated by endostatin directly modulates cellular function of lung cancer cells in vitro. *Cancer Sci.* 2007; 98(6): 830-7.
25. Jia Y., Liu M., Huang W., Wang Z., He Y., Wu J. et al. Recombinant human endostatin endostar inhibits tumor growth and metastasis in a mouse xenograft model of colon cancer. *Pathol Oncol Res.* 2012; 18(2): 315-23.
26. Lee J.H., Isayeva T., Larson M.R., Sawant A., Cha H.R., Chanda D. et al. Endostatin: A novel inhibitor of androgen receptor function in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(5): 1392-7.
27. Shen Y., Chen Q., Li L. Endostar regulates EMT, migration and invasion of lung cancer cells through the HGF-Met pathway. *Mol Cell Probes.* 2019; 45: 57-64.
28. Ding Y., Wang Y., Cui J., Si T. Endostar blocks the metastasis, invasion and angiogenesis of ovarian cancer cells. *Neoplasma.* 2020; 67(3): 595-603.
29. Dhanabal M., Ramchandran R., Waterman M.J., Lu H., Knebelmann B., Segal M. et al. Endostatin induces endothelial cell apoptosis. *J Biol Chem.* 1999; 274(17): 11721-6.
30. Hanai J., Dhanabal M., Karumanchi S.A., Albanese C., Waterman M., Chan B. et al. Endostatin causes G1 arrest of endothelial cells through inhibition of cyclin D1. *J Biol Chem.* 2002; 277(19): 16464-9.
31. Rehn M., Veikkola T., Kukk-Valdre E., Nakamura H., Ilmonen M., Lombardo C.R. et al. Interaction of endostatin with integrins implicated in angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(3): 1024-9.
32. Wickström S.A., Alitalo K., Keski-Oja J. Endostatin associates with integrin  $\alpha 5\beta 1$  and caveolin-1, and activates Src via a tyrosyl phosphatase-dependent pathway in human endothelial cells. *Cancer Res.* 2002; 62(19): 5580-9.
33. Sudhakar A., Sugimoto H., Yang C., Lively J., Zeisberg M., Kalluri R. Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by  $\alpha v\beta 3$  and  $\alpha 5\beta 1$  integrins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(8): 4766-71.
34. Yu M., Han Y., Zhuo H., Zhang S. Endostar, a modified Endostatin induces vascular normalization to improve chemotherapy efficacy through suppression of Src signaling pathway. *Cancer Biother Radiopharm.* 2018; 33(4): 131-8.
35. Peng L., Wang Y., Fei S., Wei C., Tong F., Wu G. et al. The effect of combining Endostar with radiotherapy on blood vessels, tumor-associated macrophages, and T cells in brain metastases of Lewis lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2020; 9(3): 745-60.
36. Walia A., Yang J.F., Huang Y.H., Rosenblatt M.I., Chang J.H., Azar D.T. Endostatin's emerging roles in angiogenesis, lymphangiogenesis, disease, and clinical applications. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1850(12): 2422-38.
37. Prakash R., Mohan V., Gopinathan P.A., Nair M.S., Bai J. R. Angiogenesis in head and neck cancer: An overview. *J Int Oral Health.* 2018; 10(5): 211-5.

38. Szafarowski T., Sierdzinski J., Szczepanski M.J., Whiteside T.L., Ludwig N., Krzeski A. Microvessel density in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(7): 1845-51.
39. Mardani M., Tadbir A.A., Ranjbar M.A., Khademi B., Fattahi M.J., Rahbar A. Serum Endostatin Levels in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2018; 30(98): 125-30.
40. Nikitakis N.G., Rivera H., Lopes M.A., Siavash H., Reynolds M.A., Ord R.A. et al. Immunohistochemical expression of angiogenesis-related markers in oral squamous cell carcinomas with multiple metastatic lymph nodes. *Am J Clin Pathol.* 2003; 119(4): 574-86.
41. Adhim Z., Lin X., Huang W., Morishita N., Nakamura T., Yasui H. et al. E10A, an adenovirus-carrying endostatin gene, dramatically increased the tumor drug concentration of metronomic chemotherapy with low-dose cisplatin in a xenograft mouse model for head and neck squamous-cell carcinoma. *Cancer Gene Ther.* 2012; 19(2): 144-52.
42. Wilson R.F., Morse M.A., Pei P., Renner R.J., Schuller D.E., Robertson F.M. et al. Endostatin inhibits migration and invasion of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Anticancer Res.* 2003; 23(2B): 1289-95.
43. Ji Z., He L., Regev A., Struhl K. Inflammatory regulatory network mediated by the joint action of NF- $\kappa$ B, STAT3, and AP-1 factors is involved in many human cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(19): 9453-62.
44. Nyberg P., Heikkilä P., Sorsa T., Luostarinen J., Heljasvaara R., Stenman U.H. et al. Endostatin inhibits human tongue carcinoma cell invasion and intravasation and blocks the activation of matrix metalloprotease-2, -9, and -13. *J Biol Chem.* 2003; 278(25): 22404-11.
45. Miguel A.F., Mello F.W., Melo G., Rivero E.R. Association between immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases and metastasis in oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2020; 42(3): 569-84.
46. Ren Z.H., Wu K., Yang R., Liu Z.Q., Cao W. Differential expression of matrix metalloproteinases and miRNAs in the metastasis of oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health.* 2020; 20(1): 24.
47. Hebert C., Siavash H., Norris K., Nikitakis N.G., Sauk J.J. Endostatin inhibits nitric oxide and diminishes VEGF and collagen XVIII in squamous carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2005. 114(2): 195-201.
48. Fukumoto S., Morifuji M., Katakura Y., Ohishi M., Nakamura S. Endostatin inhibits lymph node metastasis by a down-regulation of the vascular endothelial growth factor C expression in tumor cells. *Clin Exp Metastasis.* 2005; 22(1): 31-8.
49. Alahuhta I., Aikio M., Väyrynen O., Nurmenniemi S., Suojanen J., Teppo S. et al. Endostatin induces proliferation of oral carcinoma cells but its effect on invasion is modified by the tumor microenvironment. *Exp Cell Res.* 2015; 336(1): 130-40.

**Сведения об авторах:**

**Тугузбаева Гульнара Маратовна**, аспирант каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, e-mail: gulnaritta@gmail.com;

**Павлов Валентин Николаевич**, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, зав. каф. урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, e-mail: pavlov@bashgmu.ru;

**Еникеев Дамир Ахметович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, e-mail: enikeyev@mail.ru