

<https://doi.org/10.25208/vdv16873>

EDN cshxqj

Ангиогенез при грибовидном микозе: патогенетическое значение и терапевтические возможности

© Карамова А.Э., Аулова К.М.*

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Грибовидный микоз — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, которая характеризуется пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Патогенез этого заболевания сложен и изучен в настоящее время недостаточно полно, значительная роль отводится ангиогенезу. Ангиогенез — процесс образования новых сосудов на основе изначально существующей сосудистой сети, который включает в себя ремоделирование внеклеточного матрикса, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, дифференцировку клеток капиллярного русла, а также формирование анастомозов. При грибовидном микозе наиболее изучены такие маркеры ангиогенеза, как CD31, CD34, ангиогенин, ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, VEGF-A, VEGF-C, PlGF, MMP-2 и MMP-9. Имеющиеся в настоящее время данные о патогенетических аспектах ангиогенеза у больных грибовидным микозом представляются обнадеживающими, однако малые и разнородные выборки пациентов и ограниченное количество изученных про- и антиангиогенных факторов определяет необходимость дальнейших исследований. Маркеры ангиогенеза могут рассматриваться в качестве потенциальных дополнительных дифференциально-диагностических критериев, прогностических признаков и терапевтических мишеней у больных грибовидным микозом.

Ключевые слова: ангиогенез; сосудистые эндотелиальные факторы роста; матриксные металлопротеиназы; Т-клеточные лимфомы кожи; грибовидный микоз

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Карамова А.Э., Аулова К.М. Ангиогенез при грибовидном микозе: патогенетическое значение и терапевтические возможности. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(3):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16873> EDN cshxqj



<https://doi.org/10.25208/vdv16873>
EDN cshxqj

Angiogenesis in Mycosis Fungoides: Pathogenetic Significance and Therapeutic Options

© Arfenya E. Karamova, Kseniya M. Aulova*

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Mycosis fungoides is a primary epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma characterized by proliferation of small and medium-sized T-lymphocytes with cerebriform nuclei. The pathogenesis of this disease is complex and has not been completely investigated, but angiogenesis plays a significant role. Angiogenesis is the process of forming new blood vessels based on an existing vascular network, which includes extracellular matrix remodeling, endothelial cell migration and proliferation, capillary bed cell differentiation, and formation of anastomoses. In case of mycosis fungoides, the best investigated markers of angiogenesis include CD31, CD34, angiogenin, angiopoietin-1, angiopoietin-2, VEGF-A, VEGF-C, PIGF, MMP-2, and MMP-9. The current data on the pathogenetic aspects of angiogenesis in patients with mycosis fungoides are encouraging, however the small and heterogeneous patient populations and the limited number of the pro- and anti-angiogenic factors investigated necessitate further researches. Angiogenesis markers can be considered as potential additional differential diagnostic criteria, prognostic signs, and therapeutic targets in patients with mycosis fungoides.

Keywords: angiogenesis; vascular endothelial growth factors; matrix metalloproteinases; cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Funding source: the work was done through funding at the place of work of the authors.

For citation: Karamova AE, Aulova KM. Angiogenesis in Mycosis Fungoides: Pathogenetic Significance and Therapeutic Options. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(3):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16873> EDN cshxqj



Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — заболевание, которое относится к гетерогенной группе экстранодальных неходжкинских Т-клеточных лимфом кожи и возникает в результате злокачественной трансформации эффекторных резидентных дерматотропных Т-клеток памяти [1]. Согласно различным источникам, заболеваемость ГМ составляет от 0,30 до 1,02 случая на 100 тыс. человек, что соответствует примерно 4% общего количества неходжкинских лимфом и 50–65% Т-клеточных лимфом кожи [2–4]. По данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов, в различных субъектах РФ распространенность грибовидного микоза варьирует от 0,02 до 1,73 на 100 тыс. населения [5].

ГМ может клинически и морфологически напоминать воспалительные дерматозы, что затрудняет его диагностику, особенно на ранних стадиях [6–8]. Средний срок установления диагноза с момента манифестации заболевания составляет 3–4 года, однако иногда для этого требуются десятилетия [9]. Поиск дифференциально-диагностических маркеров ГМ — важная задача. В нескольких исследованиях было продемонстрировано повышение уровня экспрессии маркеров ангиогенеза (CD31, фактора А из семейства VEGF (vascular endothelial growth factors — сосудистые эндотелиальные факторы роста), а также PlGF (placental growth factor — плацентарный фактор роста)) в биоптатах кожи больных ГМ в сравнении с биоптатами больных воспалительными дерматозами [10–13].

ГМ считается индолентной лимфомой кожи, однако у 25–33% пациентов наблюдается агрессивное течение заболевания, характеризующееся быстрым, за несколько месяцев или лет, прогрессированием до поздних стадий [14]. Подобные различия в течении заболевания способствовали интересу исследователей к поиску патогенетических особенностей, влияющих на прогноз у больных ГМ. В настоящее время наиболее изучены следующие прогностические факторы ГМ: фолликулотропизм, вовлечение в злокачественный процесс лимфатических узлов, появление узловых элементов на коже, распространенность процесса, уровень лактатдегидрогеназы в крови, эозинофилия, моноклональность по гену Т-клеточного рецептора, крупноклеточная трансформация, CD8+ иммунофенотип, экспрессия STING и Ki-67 [14–23].

Одной из перспективных областей для поиска прогностических маркеров прогрессирования ГМ является звено ангиогенеза. На поздних стадиях ГМ в сравнении с ранними отмечаются более высокие показатели таких маркеров ангиогенеза, как CD31, ангиопозитин-2, MMP-9 и MMP-13 [12, 13, 24–27]. Также было показано, что уровень VEGF-A и PlGF, играющих важную роль в ангиогенезе, снижается после проведения курса терапии вне зависимости от выбранного метода лечения [10, 28].

Механизмы ангиогенеза

В настоящее время известно, что ангиогенез выступает одним из ключевых аспектов развития, роста, прогрессирования и метастазирования злокачественных, в том числе лимфопролиферативных, заболеваний [29, 30].

Ангиогенез — процесс образования новых сосудов на основе изначально существующей сосудистой сети, который включает в себя ремоделирование внеклеточ-

ного матрикса, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, дифференцировку клеток капиллярного русла, а также формирование анастомозов [30].

Пусковым сигналом для ангиогенеза при злокачественных новообразованиях является локальная гипоксия тканей [31]. Во время пролиферации опухолевых клеток кислород и питательные вещества поставляются из соседних кровеносных капилляров [32]. Однако, поскольку расстояние, на которое возможна диффузия кислорода, составляет 100–200 мкм, вокруг опухолевых клеток, расположенных на большем расстоянии от капилляров, создается область гипоксии, в которой вырабатывается HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1 — индуцированный гипоксией фактор-1) [31, 33]. HIF-1 запускает каскад участвующих в ангиогенезе и ремоделировании сосудов реакций, включая транскрипцию генов, кодирующих белки, и синергетическое взаимодействие с проангиогенными факторами, в том числе VEGF-A [31]. Данное явление получило название «ангиогенное переключение», оно запускает процессы ангиогенеза, тем самым обеспечивая развитие, прогрессирование и распространение опухолевых клеток за счет обеспечения кислородом и питательными веществами [34].

Ангиогенез осуществляется посредством двух основных механизмов: путем прорастания («sprouting angiogenesis») и путем инвагинации («intussusceptive angiogenesis») [31, 35, 36]. Ангиогенез путем прорастания основан на процессах миграции, пролиферации эндотелиальных клеток и образования отростков трубчатых структур; путем инвагинации — на ремоделировании клеток уже имеющегося крупного сосуда с формированием внутрисосудистой перегородки, разделяющей его на два более мелких [31, 35, 37].

На первом этапе ангиогенеза по типу прорастания под влиянием проангиогенных стимулов происходят расширение сосудов, увеличение их проницаемости и ослабление межклеточных связей, выработка эндотелиальными клетками MMP и гепараназы, осуществляющих деградацию базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса, при разрушении которого освобождаются проангиогенные факторы [31, 35, 38]. Проангиогенные факторы, в первую очередь VEGF-A, стимулируют активацию эндотелиальных клеток, а также их дифференцировку на «верхушечные» и «стебельковые» [31, 33]. «Верхушечные» эндотелиальные клетки, имеющие большое количество филоподий и обладающие большой чувствительностью к восприятию и интеграции сигналов окружающей среды, в том числе градиента концентрации VEGF-A на кончиках филоподий, определяют маршрут, по которому растет зарождающийся сосуд, и направляют его к источнику проангиогенных факторов [31, 33, 38]. «Стебельковые» клетки обладают большим пролиферационным потенциалом и активно делятся, удлиняя росток, устанавливают прочные межклеточные контакты, обеспечивая стабильность сосуда, а также формируют просвет сосуда за счет деформации клеток [31, 33, 39]. Появление сосудистого просвета инициирует кровоток, увеличивает оксигенацию тканей и тем самым снижает выработку эндотелиальных факторов роста [31, 33]. Новообразованные ростки объединяются между собой с помощью «верхушечных» клеток, формируя петли и постепенно образуя сосудистую сеть [31, 33]. В дальнейшем происходит производство внеклеточного матрикса, привлечение

перицитов и созревание сосудов, которое включает в себя синтез базальной мембраны и стабилизацию межклеточных соединений [31, 33].

На первом этапе ангиогенеза путем инвагинации происходит соприкосновение эндотелиальных клеток, располагающихся на противоположных стенках сосуда, с формированием межклеточных соединений, образованием внутрисосудистой перегородки и разделением исходного сосуда на два более мелких [35, 37, 40]. Постепенно мезенхимальные стволовые клетки мезенхимы, перициты и миофибробласты проникают в пространство между образовавшимися мембранами сосудов и формируют интерстициальную ткань, разделяющую сосуды [40]. Фактически ангиогенез путем инвагинации заключается в ремоделировании имеющихся крупных кровеносных сосудов с расщеплением их на более мелкие [31]. Этот тип ангиогенеза считается более быстрым и эффективным в сравнении с ангиогенезом путем прорастания, поскольку требует только реорганизации существующих эндотелиальных клеток и не нуждается в их пролиферации или миграции [31, 37, 40].

Кроме ангиогенеза путем прорастания и путем инвагинации описаны также три альтернативных механизма, характерных для злокачественных новообразований, — васкулогенез, сосудистая мимикрия и сосудистая кооптация.

Васкулогенез представляет собой формирование сосудов *de novo* из мигрировавших предшественников эндотелиальных клеток [37, 41–43]. Предшественники эндотелиальных клеток, или ангиобласты, — это мультипотентные клетки, на поверхности которых экспрессируются рецепторы VEGFR1 и VEGFR2 [40]. Рекрутингу этих клеток способствует активация хемокинами и проангиогенными факторами, которые вырабатываются в условиях окружающей опухоль области гипоксии, лиганда Kit [37, 44]. В физиологических условиях предшественники эндотелиальных клеток находятся в состоянии покоя, но под влиянием стимулирующих факторов выходят из костного мозга в периферическую кровь, приобретая способность циркулировать в кровеносном русле, размножаться, дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки и участвовать в формировании новых сосудов [37, 43, 44].

Сосудистая кооптация — это кровоснабжение опухоли за счет тесного контакта с существующими в окружающей опухоль ткани сосудами [42, 43]. При кооптации клетки опухоли внедряются в ткани хозяина и начинают мигрировать и размножаться вдоль имеющихся кровеносных сосудов [43]. Подобные кооптированные сосуды в дальнейшем могут увеличивать кровоснабжение опухоли за счет ремоделирования: создания экстрамуральных артериол, покрытых несколькими слоями перицитов; увеличения просвета экстрамуральных сосудов, предшествующего кооптации; интеграции опухолевых и кооптированных сосудов в процессе опухолевой экспансии [40]. Сосудистая кооптация делает опухоли резистентными к стандартной антиангиогенной терапии [37].

Сосудистая мимикрия (синонимы: васкулогенная мимикрия, микрососудистая мимикрия) — это способность опухолевых клеток к формированию сосудоподобных каналов без участия эндотелиальных клеток и перицитов или встраиванию в эндотелиальную выстилку уже имеющихся сосудов [41, 42, 45, 46]. Дан-

ный феномен был впервые описан при увеальной меланоме и метастатической меланоме кожи человека в 1999 г. [46]. Однако следует отметить, что еще в 1940-х годах на моделях мышинных опухолей патологами были описаны сосудоподобные структуры, формирующие «арки» и «петли», выстланные опухолевыми клетками, между которыми содержались пространства, заполненные форменными элементами крови [41]. При сосудистой мимикрии злокачественные клетки подвергаются дедифференцировке и приобретают мультипотентный фенотип [40, 43]. Характеристики мимикрировавших клеток опухоли сходны с настоящими эндотелиальными клетками; подобные клетки легко объединяются между собой и формируют трубчатые структуры, обеспечивая альтернативную систему кровоснабжения опухоли [37]. При сосудистой мимикрии описано формирование как трубчатых, так и узорчатых структур [41]: трубчатые структуры морфологически похожи на нормальные кровеносные сосуды; узорчатые заметно отличаются, но способны на создание анастомозов с кровеносными сосудами [41].

Особенности ангиогенеза при злокачественных новообразованиях

Таким образом, опухоль создает вокруг себя среду аномальной васкуляризации, способствующей ее выживанию и метастазированию. Однако скорость опухолевого ангиогенеза и наличие патогенетических особенностей приводят к созданию сосудистой сети с необычными морфологическими характеристиками [32, 47]. Кровеносные сосуды опухоли имеют нарушенную структуру и иннервацию, более широкие, длинные и извилистые, а также расположены дальше друг от друга, чем сосуды в большинстве нормальных тканей [32, 39, 47]. В норме сосудистая сеть имеет упорядоченную структуру из артериол, венул и капилляров, в то время как в опухолевой сети наблюдается хаотичное сочетание сосудов всех типов с неравномерным диаметром и плотностью [32, 43, 45]. Неравномерность распределения сосудов в опухоли может препятствовать терапевтическому воздействию лекарственных средств и лучевой терапии [40]. Уменьшенное количество перицитов, неравномерное распределение коллагена, отсутствие базальной мембраны либо ее дисфункциональность и слабость межклеточных соединений в стенке опухолевого сосуда и увеличение межэндотелиальных пор приводят к несостоятельности и повышенной проницаемости базальной мембраны, что способствует кровотечению в зонах опухолевого ангиогенеза [32, 45]. Дефекты стенки опухолевых сосудов вызывают увеличение интерстициального давления, что может содействовать инвазии опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды [43]. Нарушение структуры и, соответственно, функции новообразованных сосудов поддерживает состояние гипоксии в околоопухолевом пространстве, что, в свою очередь, стимулирует селекцию наиболее инвазивных и агрессивных опухолевых клеток и снижает эффективность противоопухолевой иммунной системы организма [40]. В то же время микрососуды способствуют росту опухоли за счет транспортировки питательных веществ и удаления продуктов катаболизма [30]. Клетки эндотелия вырабатывают паракринные факторы роста, стимулиру-

щие пролиферацию опухолевых клеток, и ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс, что провоцирует распространение неопластического процесса [30].

Роль маркеров ангиогенеза у больных грибвидным микозом

Значение опухолевого ангиогенеза в качестве предиктора рецидивирования, быстрой прогрессии и метастазирования было продемонстрировано при злокачественных новообразованиях различных локализаций: головы и шеи, колоректальной области, ротовой полости, желудка, шейки матки, яичника, легких, пищевода, эндометрия, щитовидной железы и др. [48]. Также была показана роль ангиогенеза при злокачественных заболеваниях гематологического профиля: множественной миеломе, острых лейкозах, хронических миелопролиферативных синдромах и лимфомах [11]. Тем не менее при запросе «angiogenesis mycosis fungoides» в библиографической базе данных PubMed с 1977 по 2025 г. обнаруживается всего 25 публикаций.

При анализе имеющихся работ можно выделить несколько следующих основных направлений, в которых проводится исследование ангиогенеза при ГМ: морфологические изменения сосудистой сети, плотность микрососудов, семейство VEGF, ангиогенин, семейство MMP (matrix metalloproteases — матриксные металлопротеиназы).

При патологоанатомическом исследовании биоптатов кожи больных ГМ в сравнении с кожей здоровых людей обнаруживается увеличенное количество микрососудов, сгруппированных в гнезда или трубочки, которые на стадии пятна наблюдаются преимущественно вокруг инфильтратов опухолевых клеток, а на бляшечной и узловой стадиях локализуются внутри опухоли в тесном контакте со злокачественными клетками [26]. Кроме того, на узловой и бляшечной стадиях часто отмечается ветвление сосудов и расширение отдельных сосудистых сегментов по типу «микроаневризм», что редко встречается на стадии пятна и отсутствует в коже здоровых людей [26].

Плотность микрососудов рассчитывается как число сосудов на определенной площади изображений; сосуд при этом определяется как видимый на микропрепарате просвет, окруженный окрашенными эндотелиальными клетками [49]. Изучение плотности микрососудов у больных ГМ проводилось с использованием маркеров CD34 и CD31. Данные маркеры окрашивают как стабильный, так и активно пролиферирующий эндотелий [50].

В 2004 г. G. Mazur и соавт. провели исследование, целью которого было изучение уровня плотности микрососудов в качестве критерия опухолевого ангиогенеза в биоптатах кожи у больных ГМ [51]. Для оценки уровня плотности микрососудов авторы использовали антитела к CD34 [51, 52]. Показано, что плотность микрососудов в биоптатах кожи из очагов поражения у пациентов с ГМ ($n = 25$) значительно выше в сравнении с биоптатами кожи здоровых добровольцев ($n = 8$) [51]. Стоит подчеркнуть, что в исследование были включены только пациенты с поздними (III и IV) стадиями ГМ, что могло отразиться на его результатах [51].

В 2015 г. M. Bosseila и соавт. оценили плотность микрососудов у больных ГМ посредством иммуногистохимического маркера CD34 [53]. Следует отметить, что в данном исследовании только 16 из 25 пациентов

имели классическую форму ГМ, у остальных был установлен диагноз гипопигментной или пойкилодермической формы ГМ [53]. Средняя плотность микрососудов в дерме и количество сосудистых зародышевых отростков в биоптатах кожи были значительно выше у пациентов с ГМ ($n = 25$), чем в контрольной группе здоровых добровольцев ($n = 20$) [53]. При сравнении плотности микрососудов и количества зародышевых отростков сосудов у пациентов с разными клиническими формами, разными клиническими проявлениями ГМ (пятнами и бляшками) и разной длительностью заболевания не было выявлено статистически значимых различий [53].

В 2020 г. проведено аналогичное исследование, в котором в качестве маркера для определения плотности микрососудов использовали CD31 [12]. Изучалась смешанная группа пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи ($n = 59$), 83% которых составляли больные ГМ [12]. Уровень плотности микрососудов был значительно выше на поздних стадиях ГМ в сравнении с ранними стадиями ГМ [12]. Также авторы сравнили уровень экспрессии CD31 у пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи и больных доброкачественными дерматозами (экземой, красным плоским лишаем и псевдолимфомой) [12]. Средний уровень плотности микрососудов был значительно выше в группе больных лимфомами кожи [12]. Тем не менее анализ образцов пациентов с пятнистой стадией ГМ не выявил статистически значимых различий при сравнении с доброкачественными заболеваниями кожи, хотя для больных ГМ с бляшечными высыпаниями наблюдалась статистически значимая разница [12].

По данным A. Jankowska-Konsur и соавт., экспрессия CD31, измеренная иммуногистохимическим методом и методом вестерн-блоттинга, также была значительно выше на поздних стадиях ГМ, чем на ранних [13]. Сравнивая среднюю экспрессию в образцах, полученных у больных на ранних стадиях ГМ и у больных воспалительными дерматозами (красным плоским лишаем, экземой), авторы обнаружили статистически значимую разницу [13]. Стоит, однако, отметить, что экспрессия CD31 больше коррелировала с выраженностью инфильтрации в очагах поражения при ГМ, чем с распространенностью высыпаний [13].

Среди всех сосудистых факторов роста в патогенезе ГМ наиболее изучена роль VEGF-A, VEGF-C, PlGF и ангиопоэтинов. Семейство VEGF включает в себя VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, svVEGF и PlGF [31]. Ключевую роль среди факторов роста этого семейства играет VEGF-A, который связывается с рецепторами VEGFR1 и VEGFR2 на поверхности эндотелиальных клеток и является одним из основных стимулирующих факторов для их миграции, пролиферации и дифференцировки [31]. VEGF влияет на диаметр просвета сосуда за счет активации синтеза оксида азота, подавляет апоптоз эндотелиальных клеток, поддерживая их выживаемость, играет важную роль в рекрутировании лейкоцитов, продуцирующих ангиогенные факторы, в очаги ангиогенеза посредством стимуляции экспрессии адгезирующих рецепторов лейкоцитов, а также увеличивает сосудистую проницаемость, ингибирует дифференциацию дендритных клеток, активирует тканевые факторы и миграцию моноцитов, увеличивает экспрессию MMP и плазминогенных активаторов [32, 54, 55]. В результате взаимодействия VEGF с рецептором происходит запуск каскада вторич-

ных мессенджеров, активирующих факторы транскрипции, что приводит к инициации программы ангиогенеза, включающей синтез и секрецию дополнительных проангиогенных факторов по принципу положительной обратной связи [54].

PLGF способен вызывать рост и созревание сосудов путем непосредственного воздействия на жизне-способность, рост и миграцию эндотелиоцитов, пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток [56]. Кроме того, PLGF привлекает и активирует макрофаги, которые секретируют проангиогенные факторы [56]. PLGF, синтезируемый опухолевыми клетками, рекрутирует гематопозитические предшественники в локусы роста опухоли, что также способствует ангиогенезу.

Ангиопозтины относятся к сосудистым факторам роста и являются лигандами к рецепторам Tie-1 и Tie-2, экспрессируемым эндотелиальными клетками [31]. Наиболее важная роль отводится ангиопозтину-1, ангиопозтину-2 и ангиопозтину-4, которые участвуют в созревании сосудов, миграции эндотелиальных клеток, ремоделировании сосудистой стенки и рекрутировании перитиов [32, 55].

В 2006 г. Т. Krejsgaard и соавт. сообщили о повышенной экспрессии VEGF клетками дермального инфильтрата в кожных биоптатах, полученных у 35 больных Т-клеточными лимфомами кожи, и повышенной экспрессии мРНК VEGF злокачественными Т-лимфоцитами в сравнении с доброкачественными Т-лимфоцитами, полученными у больного Т-клеточной лимфомой кожи, и Т-лимфоцитами здорового человека [57].

А. Pileri и соавт. в 2014 г. представили результаты изучения VEGF-A у пациентов с ГМ, согласно которым экспрессия мРНК VEGF-A была выше в образцах лимфоцитов, полученных у больных ГМ, в сравнении с нормальными лимфоцитами [11].

М. Sakamoto и соавт. продемонстрировали, что уровень VEGF-A в сыворотке крови больных ГМ и синдромом Сезари в состоянии эритродермии был выше, чем в группе здоровых добровольцев, снижался после проведения курса терапии вне зависимости от выбранного метода лечения, а также коррелировал с интенсивностью зуда, уровнем иммуноглобулина Е и фактора роста нервов в сыворотке крови [28]. Иммуноглобулин Е и фактор роста нервов могут быть ассоциированы с патогенезом зуда у больных Т-клеточными лимфомами кожи, согласно данным исследования Н. Suga и соавт. [28, 58]. В то же время уровень VEGF-C в сыворотке крови больных ГМ и синдромом Сезари был сопоставим с уровнем в контрольной группе [28]. Активная экспрессия VEGFR-3, рецептора к VEGF-C, атипичными лимфоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками у больных ГМ была показана в исследовании I. Pedersen и соавт. [59]. Интересно, что в этом же исследовании VEGF-C продемонстрировал способность уменьшать ингибирование пролиферации опухолевых Т-лимфоцитов вориностатом вне зависимости от концентрации последнего [59].

В 2017 г. Т. Miyagaki и соавт. опубликовали результаты научной работы, посвященной участию сосудистых факторов роста в патогенезе лимфом кожи [10]. Уровни матричной РНК PIGF и VEGF-A в биоптатах кожи из очагов поражения пациентов с ГМ и синдромом Сезари ($n = 26$) были значимо выше в сравнении с биоптатами видимо здоровой кожи, прилегающей к доброкачественным кожным образованиям ($n = 5$),

а также коррелировали с уровнем CCL27, маркера активности заболевания [10]. При оценке уровня PIGF в сыворотке крови больных Т-клеточными лимфомами кожи и у здоровых добровольцев было продемонстрировано, что у пациентов с лимфомами в состоянии эритродермии уровень плацентарного фактора роста выше, чем в контрольной группе; также было показано, что уровень маркера снижался после проведения курса терапии вне зависимости от выбранного метода лечения [10]. Наиболее примечательным в данном исследовании является сравнение экспрессии PIGF и VEGF-A иммуногистохимическим методом в биоптатах пораженной кожи пациентов с кожными лимфомами ($n = 28$) с экспрессией в биоптатах воспаленной кожи пациентов с атопическим дерматитом ($n = 5$) [10]. Показано, что уровень интрадермальных экспрессирующих VEGF-A клеток, а также PIGF+ эпидермотропных и дермальных лимфоцитов с атипичными ядрами, идентифицированных как опухолевые Т-клетки, кератиноцитов и эндотелиальных клеток у больных лимфомами кожи выше, чем у больных атопическим дерматитом [10].

Аналогичные результаты в 2014 г. получили А. Pileri и соавт., которые указали на более высокий уровень экспрессии VEGF-A в клетках биоптатов кожи больных ГМ в сравнении с биоптатами больных воспалительными дерматозами (лихеноидным параспориозом, экземой, кольцевидной гранулемой и лейкоцитокластическим васкулитом) [11].

Уровень ангиопозтина-1 и ангиопозтина-2 в сыворотке крови в общей группе больных Т-клеточными лимфомами кожи ($n = 45$), согласно имеющимся данным, сопоставим с уровнем в сыворотке здоровых людей, однако при анализе уровня ангиопозтина-2, но не ангиопозтина-1 отмечается статистически значимое повышение в сыворотке больных синдромом Сезари в сравнении с больными ГМ и здоровыми людьми [27]. Имеются также данные относительно повышения уровня ангиопозтина-2 при прогрессировании Т-клеточной лимфомы кожи, однако выборка пациентов при исследовании этого аспекта ангиогенеза состояла всего из трех человек, что не позволяет делать какие-либо выводы [27]. Также отмечалась корреляция между плотностью микрососудов, окрашенных с использованием маркера CD31, и уровнем ангиопозтина-2 [27].

Ангиогенин — это белок, обладающий ангиогенной и рибонуклеолитической активностью [60]. Было продемонстрировано, что ангиогенин индуцирует большую часть этапов в процессе ангиогенеза, включая связывание с эндотелиальными клетками, активацию вторичных мессенджеров, межклеточное взаимодействие, активацию протеаз, миграцию клеток и формирование трубчатых структур из пролиферирующих эндотелиальных клеток [60].

Имеется одно исследование роли ангиогенина в патогенезе ГМ, проведенное на смешанной группе больных Т-клеточными лимфомами кожи (синдромом Сезари и ГМ). Согласно данным Т. Miyagaki и соавт., повышение уровня ангиогенина в сыворотке крови и мРНК ангиогенина в биоптатах кожи у больных Т-клеточными лимфомами кожи в сравнении со здоровыми людьми наблюдалось только у больных в состоянии эритродермии, но не у пациентов с пятнисто-бляшечными высыпаниями [61]. Иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи выявило экспрессию ангиогенина кератиноцитами и эндотелиальными клетками у здоровых

людей и у больных Т-клеточными лимфомами кожи, однако в образцах пациентов с лимфомами отмечалась также экспрессия ангиогенина опухолевыми клетками, инфильтрирующими дерму [61].

Другим значимым проангиогенным фактором, играющим решающую роль в регуляции процесса формирования кровеносных сосудов, являются MMP [31]. MMP представляют собой семейство из более 20 цинк-содержащих эндопептидаз [33]. Ключевыми членами семейства MMP, участвующими в физиологическом и патологическом ангиогенезе опухолей, являются MMP-2, MMP-9 и MMP-14, MMP-1 и MMP-7 [31]. MMP выделяются клетками опухоли, эндотелиальными клетками, клетками окружающей опухоль стромы и клетками воспалительного инфильтрата [34, 62]. Усиление продукции MMP стимулируется проангиогенными факторами роста, такими как VEGF, FGF и ангиопоэтины [34]. MMP разрушают базальную мембрану и отвечают за деградацию внеклеточного матрикса путем протеолиза, что обеспечивает высвобождение VEGF, приводит к миграции опухолевых клеток в окружающие ткани и облегчает прорастание новых сосудов [31, 34, 62–64]. Поскольку в формировании опухоли важную роль играет стромальное окружение, MMP могут вносить вклад в развитие опухоли на начальных стадиях за счет его изменения [62]. Также доказано, что в процессе внеклеточного протеолиза, опосредованного MMP, происходит высвобождение проангиогенных факторов роста [63].

Экспрессия MMP-9 связана с прогрессированием и метастазированием онкологического процесса в эксперименте на крысах [24]. В 1997 г. А. Васса и соавт. обнаружили зависимость между уровнем экспрессии мРНК MMP-2 и MMP-9 и стадией ГМ (сравнивались образцы биоптатов кожи на стадии пятна, бляшки и узла) [26]. Сходные результаты были получены Н. Rasheed и соавт., которые при исследовании уровня дермальной экспрессии MMP-9 обнаружили, что он повышается в коже больных ГМ в сравнении с кожей здоровых людей, а интенсивность экспрессии при этом коррелирует со стадией заболевания [25]. При этом, несмотря на наличие статистически значимой разницы в уровне эпидермальной экспрессии MMP-9 между пациентами с ГМ и контрольной группой, не наблюдалось корреляции между интенсивностью экспрессии MMP-9 в эпидермисе и стадией заболевания [25].

Антиангиогенная терапия при грибовидном микозе

Ангиогенез — необходимый компонент для прогрессирования и метастазирования злокачественных новообразований; при отсутствии достаточного ангиогенеза опухоли могут подвергаться некрозу или апоптозу. В связи с этим звено ангиогенеза стали рассматривать в качестве потенциальной мишени для терапии, и в настоящее время противоопухолевые препараты с антиангиогенным эффектом являются перспективным направлением в медицине [32, 65, 66]. Использование подобных препаратов в терапии ГМ изучено недостаточно, что объясняется редкостью этого заболевания. Тем не менее имеющиеся данные, в том числе касающиеся применения лекарственных препаратов с антиангиогенным действием при других лимфопролиферативных заболеваниях, позволяют рассматривать данное направление как перспективное.

Эндостатин — эндогенный ингибитор ангиогенеза, который препятствует ангиогенезу путем подавления экспрессии антиапоптотических генов, блокирования экспрессии проангиогенных генов и ингибирования VEGF-опосредованного пути за счет взаимодействия с VEGFR2 в эндотелиальных клетках. Также было выявлено, что эндостатин может ингибировать пролиферацию опухолевых эндотелиальных клеток [67]. Q. Zhang и соавт. в 2016 г. опубликовали результаты исследования эндостатина в комбинации с режимом CHOP на выборке из 15 пациентов с периферическими Т-клеточными лимфомами (ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой, анапластической крупноклеточной лимфомой ALK, а также неутонченной периферической Т-клеточной лимфомой) [67]. У 53,3% пациентов отмечался полный ответ, у 26,7% — частичный [67]. Как сообщают авторы, пятилетняя общая выживаемость пациентов в их исследовании составила 60%, что превышает ранее описанные результаты при проведении CHOP-подобных режимов, где общая выживаемость составляла от 35 до 48% [67].

Леналидомид — лекарственный препарат из группы иммунодепрессантов, который, однако, также обладает антиангиогенным действием. Леналидомид ингибирует ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию эндотелиальных клеток и образование микрососудов. В 2014 г. были опубликованы результаты 2-й фазы клинического многоцентрового исследования монотерапии леналидомидом у пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи, которое проводилось в Соединенных Штатах Америки [68]. Исследование было открытым и неконтролируемым, 32 пациента с прогрессирующей рефрактерной Т-клеточной лимфомой кожи (ГМ / синдромом Сезари), включенные в него, были набраны в трех центрах [68]. Только у 29 пациентов была проведена оценка эффективности терапии, из них у 28% наблюдался частичный ответ, у 53% — стабилизация заболевания. Средний срок выживаемости без прогрессирования составлял 8 месяцев [68].

Заключение

Представленные данные иллюстрируют сложность и функциональную гетерогенность путей, по которым может осуществляться ангиогенез при злокачественных новообразованиях. Наличие патогенетических особенностей в ангиогенезе опухолей приводит к созданию аномальной сосудистой сети, способствующей их развитию, уклонению от системы противоопухолевого надзора, резистентности к терапии и метастазированию. Показана важная роль патологических изменений сосудистого звена в патогенезе ГМ.

Проведение дифференциальной диагностики между Т-клеточными лимфомами кожи и воспалительными дерматозами нередко представляет собой сложную клиническую и морфологическую задачу, что определяет необходимость поиска новых маркеров, позволяющих устанавливать диагноз на ранних стадиях ГМ для своевременного назначения корректной терапии. В связи с этим исследования, демонстрирующие различия в экспрессии маркеров ангиогенеза при ГМ и воспалительных дерматозах, вызывают значительный интерес. Уровень экспрессии VEGF-A и PlGF можно рассматривать в качестве потенциального дифференциально-диагностическо-

го маркера ГМ и воспалительных дерматозов. CD31 представляется менее перспективным маркером в связи с тем, что он больше подходит для диагностики ГМ при наличии инфильтративных элементов, в то время как наиболее трудны для диагностики начальные стадии заболевания, при которых наблюдаются пятна.

Не менее важная и сложная задача — определение прогноза у больных ГМ. Поиск прогностических маркеров среди показателей, отражающих состояние неопластического ангиогенеза, является многообещающим направлением с учетом различий уровней большинства исследованных маркеров на ранних и поздних стадиях ГМ.

Несмотря на широкое использование препаратов с антиангиогенным действием при злокачественных, в том числе лимфопролиферативных, заболеваниях, их применение у больных ГМ недостаточно изучено. Тем не менее имеющиеся данные дают основания полагать, что фундаментальное исследование ангиогенеза при ГМ позволит добавить в терапевтический арсенал новые лекарственные препараты.

Таким образом, дальнейшее изучение изменений ангиогенеза у больных ГМ позволит оценить возможность использования маркеров ангиогенеза в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев, прогностических маркеров и потенциальных терапевтических мишеней ГМ. ■

Литература/References

1. El Amawy HSI, Elgarhy LH, Mohammed Salem ML, Shareef MM, Mohammed Ali BM. Mycosis fungoides: Review and updates. *Int J Dermatol Venereology Leprosy Sci.* 2023;6(1):126–140. doi: 10.33545/26649411.2023.v6.i1b.143
2. Vaidya T, Badri T. Mycosis Fungoides. 2023 Jul 31. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
3. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1295–1299. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5526
4. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-E-Silva M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol.* 2018;93(4):546–552. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187106
5. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Новоселова Е.Ю. Эпидемиологические и клинические параметры Т-клеточных лимфом кожи (по данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов). Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2023;45(4):10–18. [Kubanov AA, Rakhmatulina MR, Karamova AE, Vorontsova AA, Novoselova EYu. Epidemiological and clinical parameters of cutaneous T-cell lymphoma (based on the register of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists). *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2023;45(4):10–18. (In Russ.)] doi: 10.17116/medtech20234504110
6. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2019;37(3):255–267. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.004
7. Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(6):914–918. doi: 10.1067/mjd.2002.124696
8. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):1–10. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07526.x
9. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(9):1027–1041. doi: 10.1002/ajh.25577
10. Miyagaki T, Sugaya M, Oka T, Takahashi N, Kawaguchi M, Suga H, et al. Placental growth factor and vascular endothelial growth factor together regulate tumour progression via increased vasculature in cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(5):586–592. doi: 10.2340/00015555-2623
11. Pileri A, Agostinelli C, Righi S, Fuligni F, Bacci F, Sabattini E, et al. Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) expression in mycosis fungoides. *Histopathology.* 2015;66(2):173–181. doi: 10.1111/his.12445
12. Zohdy M, Abd El Hafez A, Abd Allah MYY, Bessar H, Refat S. Ki67 and CD31 differential expression in cutaneous T-cell lymphoma and its mimickers: association with clinicopathological criteria and disease advancement. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:431–442. doi: 10.2147/CCID.S256269
13. Jankowska-Konsur A, Kobierzycki C, Grzegorzka J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, Glatzel-Plucinska N, et al. Expression of CD31 in Mycosis Fungoides. *Anticancer Res.* 2016;36(9):4575–4582. doi: 10.21873/anticancer.11006
14. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS, Vermeer MH, Prince HM, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1226–1236. doi: 10.1111/bjd.12909
15. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4730–4739. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7665
16. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(6 Pt 1):914–924. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70079-4
17. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood.* 2012;119(7):1643–1649. doi: 10.1182/blood-2011-08-376319
18. Nikolaou VA, Papadavid E, Katsambas A, Stratigos AJ, Marinou L, Anagnostou D, et al. Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):826–830. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09301.x
19. Kalay Yildizhan I, Sanli H, Akay BN, Sürgün E, Heper A. CD8+ cytotoxic mycosis fungoides: a retrospective analysis of clinical features and follow-up results of 29 patients. *Int J Dermatol.* 2020;59(1):127–133. doi: 10.1111/ijd.14689
20. Farabi B, Seminario-Vidal L, Jamgochian M, Akay BN, Atak MF, Rao BK, et al. Updated review on prognostic factors in mycosis fungoides and new skin lymphoma trials. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(7):2742–2748. doi: 10.1111/jocd.14528
21. Chen Z, Lin Y, Qin Y, Qu H, Zhang Q, Li Y, et al. Prognostic factors and survival outcomes among patients with mycosis fungoides in China: a 12-year review. *JAMA Dermatol.* 2023;159(10):1059–1067. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.2634
22. Bahalı AG, Su O, Cengiz FP, Emiroğlu N, Ozkaya DB, Onsun N. Prognostic factors of patients with mycosis fungoides. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):796–799. doi: 10.5114/ada.2020.100491
23. Takayanagi-Hara R, Sawada Y, Sugino H, Minokawa Y, Kawahara-Nanamori H, Itamura M, et al. STING expression is an

- independent prognostic factor in patients with mycosis fungoides. *Sci Rep*. 2022;12(1):12739. doi: 10.1038/s41598-022-17122-1
24. Bernhard EJ, Gruber SB, Muschel RJ. Direct evidence linking expression of matrix metalloproteinase 9 (92-kDa gelatinase/collagenase) to the metastatic phenotype in transformed rat embryo cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(10):4293–4297. doi: 10.1073/pnas.91.10.4293
25. Rasheed H, Tolba Fawzi MM, Abdel-Halim MR, Eissa AM, Mohammed Salem N, Mahfouz S. Immunohistochemical study of the expression of matrix metalloproteinase-9 in skin lesions of mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(2):162–169. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181b72678
26. Vacca A, Moretti S, Ribatti D, Pellegrino A, Pimpinelli N, Bianchi B, et al. Progression of mycosis fungoides is associated with changes in angiogenesis and expression of the matrix metalloproteinases 2 and 9. *Eur J Cancer*. 1997;33(10):1685–1692. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00186-x
27. Kawaguchi M, Sugaya M, Suga H, Miyagaki T, Ohmatsu H, Fujita H, et al. Serum levels of angiopoietin-2, but not angiopoietin-1, are elevated in patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(1):9–13. doi: 10.2340/00015555-1633
28. Sakamoto M, Miyagaki T, Kamiyo H, Oka T, Takahashi N, Suga H, et al. Serum vascular endothelial growth factor A levels reflect itch severity in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dermatol*. 2018;45(1):95–99. doi: 10.1111/1346-8138.14033
29. Farnsworth RH, Lackmann M, Achen MG, Stacker SA. Vascular remodeling in cancer. *Oncogene*. 2014;33(27):3496–505. doi: 10.1038/ncr.2013.304
30. Mazur G, Woźniak Z, Wróbel T, Maj J, Kuliczowski K. Increased angiogenesis in cutaneous T-cell lymphomas. *Pathol Oncol Res*. 2004;10(1):34–36. doi: 10.1007/BF02893406
31. Al-Ostoot FH, Salah S, Khamees HA, Khanum SA. Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;28:100422. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100422
32. Katayama Y, Uchino J, Chihara Y, Tamiya N, Kaneko Y, Yamada T, et al. Tumor neovascularization and developments in therapeutics. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):316. doi: 10.3390/cancers11030316
33. Blanco R, Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(1):a006569. doi: 10.1101/cshperspect.a006569
34. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*. 2005;9(2):267–285. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x
35. Повещенко А.Ф., Коненков В.А. Механизмы и факторы ангиогенеза. Успехи физиологических наук. 2010;41(2):68–89. [Poveshchenko AF, Konenkov VI. Mechanisms and factors of angiogenesis. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2010;41(2):68–89. (In Russ.)]
36. Gianni-Barrera R, Trani M, Reginato S, Banfi A. To sprout or to split? VEGF, Notch and vascular morphogenesis. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(6):1644–1648. doi: 10.1042/BST20110650. PMID: 22103501
37. Sanati M, Afshari AR, Amini J, Mollazadeh H, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Targeting angiogenesis in gliomas: Potential role of phytochemicals. *Journal of Functional Foods*. 2022;96(24):105192. doi: 10.1016/j.jff.2022.105192
38. Васильев И.С., Васильев С.А., Абушкин И.А., Денис А.Г., Су-дейкина О.А., Лапин В.О., и др. Ангиогенез. Человек. Спорт. Медицина. 2017;17(1):36–45. [Vasilyev IS, Vasilyev SA, Abushkin IA, Denis AG, Sudeykina OA, Lapin VO, et al. Angiogenesis: literature review. *Human Sport. Medicine*. 2017;17(1):36–45. (In Russ.)] doi: 10.14529/hsm170104
39. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science*. 1987;235(4787):442–447. doi: 10.1126/science.2432664
40. Saravanan S, Vimalraj S, Pavani K, Nikarika R, Sumantran VN. Intussusceptive angiogenesis as a key therapeutic target for cancer therapy. *Life Sci*. 2020;252:117670. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117670
41. Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Ерофеева Л.М., Романов А.В., Буньков К.В., Зорин С.Н. Васкулогенная мимикрия в опухолях — современное состояние вопроса. Вопросы онкологии. 2022;68(6):700–707. [Mnikhovich MV, Bezuglova TB, Erofeeva LM, Romanov AV, Bun'kov KV, Zorin SN. Vasculogenic mimicry in tumors — current state of the issue. 2022;68(6):700–707. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-700-707
42. Тишкова Е.Ю. Морфологическая характеристика и клиническое значение разных типов сосудов в ткани регионарных лимфатических узлов у больных раком желудка. Злокачественные опухоли. 2014;3:37–41. [Tishkova EYu. Morphological characteristics and clinical value of different types of vessels into a tissue of regional lymph nodes in patients with gastric cancer. *Malignant Tumours*. 2014;3:37–41. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2014-3-37-41
43. Сеньчукова М.А., Макарова Е.В., Калинин Е.А., Ткачев В.В. Современные представления о происхождении, особенностях морфологии, прогностической и предиктивной значимости опухолевых сосудов. Российский биотерапевтический журнал. 2019;18(1):6–15. [Senchukova MA, Makarova EV, Kalinin EA, Tkachev VV. Modern ideas about the origin, features of morphology, prognostic and predictive significance of tumor vessels. *Russian Journal of Biotherapy*. 2019;18(1):6–15. (In Russ.)] doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-6-15
44. Heissig B, Hattori K, Dias S, Friedrich M, Ferris B, Hackett NR, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell*. 2002;109(5):625–637. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00754-7
45. Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В., Мальков П.Г., Гайфуллин Н.М. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. Архив патологии. 2016;78(2):55–63. [Nefedova NA, Kharlova OA, Danilova NV, Mal'kov PG, Gaifullin NM. Markers of angiogenesis in tumor growth. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2016;78(2):55–63. (In Russ.)] doi: 10.17116/patol201678255-62
46. Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Seftor EA, Gardner LM, Pe'er J, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol*. 1999;155(3):739–752. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5
47. Denekamp J, Hobson B. Endothelial-cell proliferation in experimental tumours. *Br J Cancer*. 1982;46(5):711–720. doi: 10.1038/bjc.1982.263
48. Майбородин И.В., Красильников С.Э., Козьяков А.Е., Бабаянц Е.В., Кулиджанян А.П. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза как прогностического фактора развития рака. Новости хирургии. 2015;23(3):339–347. [Maiborodin IV, Krasilnikov SE, Kozjakov AE, Babayants EV, Kulidzhanyan AP. The feasibility of tumor-related angiogenesis study as a prognostic factor for cancer development. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(3):339–347. (In Russ.)]
49. Спринджук М.В. Рак яичников: современный взгляд на проблему, значение ангиогенеза как механизма злокачественного роста и возможности компьютер-ассистированной обработки изображений гистопатологического препарата. Медицинский альманах. 2010;4:147–154 [Sprindjuk MV. Ovarian cancer: current view on the disease. The role of angiogenesis as the mechanism of the malignant growth and opportunities of the digital pathology image processing. *Medical Almanac*. 2010;4:147–154. (In Russ.)]
50. Хлебникова А.Н., Новоселова Н.В. Особенности ангиогенеза в очагах базальноклеточного рака кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;3:60–64. [Khlebnikova AN, Novoselova NV. Particular features of angiogenesis in lesions in patients suffering from basal cell epithelioma. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;3:60–64. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-0-3-60-64
51. Mazur G, Woźniak Z, Wróbel T, Maj J, Kuliczowski K. Increased angiogenesis in cutaneous T-cell lymphomas. *Pathol Oncol Res*. 2004;10(1):34–36. doi: 10.1007/BF02893406
52. Бурганова Г.Р., Абдулхаков С.Р., Гумерова А.А., Газизов И.М., Йылмаз Т.С., Титова М.А., и др. CD34, α-SMA и BCL-2 как маркеры эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток больным алкогольным циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;9:16–22. [Burganova GR, Abdulkhakov SR, Gumerova AA, Gazizov IM, Yylmaz TS, Titova MA, et al. CD34, α-SMA i BCL-2 kak markery effektivnosti transplantacii autologichnykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok bolnym alkoholnym

cirrozom pecheni. Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2012;9:16–22. (In Russ.)]

53. Bosseila M, Sayed Sayed K, El-Din Sayed SS, Abd El Monaem NA. Evaluation of angiogenesis in early mycosis fungoides patients: Dermoscopic and immunohistochemical study. *Dermatology*. 2015;231(1):82–86. doi: 10.1159/000382124

54. Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012;67(2):23–34. [Chekhonin VP, Shein SA, Korchagina AA, Gurina OI. VEGF in neoplastic angiogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(2):23–34. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v67i2.119

55. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Стимуляция ангиогенеза эндogenous факторами роста. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018;13(3):96–102. [Shevchenko YL, Borshchev GG. Stimulation of angiogenesis with endogenous growth factors. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2018;13(3):96–102. (In Russ.)] doi: 10.25881/BPNMSC.2018.73.55.022

56. Данилова А.Б., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л. Исследование продукции факторов ангиогенеза клетками солидных опухолей человека, культивируемых для приготовления противоопухолевых вакцин. Вопросы онкологии. 2014;60(6):728–735. [Danilova AB, Baldueva IA, Nekhaeva TL. Investigation of production of factors of angiogenesis by human solid tumor cells cultured for the preparation of antitumor vaccines. *Voprosy Onkologii*. 2014;60(6):728–735. (In Russ.)] doi: 10.37469/0507-3758-2014-60-6-728-735

57. Krejsgaard T, Vetter-Kauczok CS, Woetmann A, Lovato P, Labuda T, Eriksen KW, et al. Jak3- and JNK-dependent vascular endothelial growth factor expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2006;20(10):1759–1766. doi: 10.1038/sj.leu.2404350

58. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Fujita H, Kagami S, et al. Association of nerve growth factor, chemokine (C-C motif) ligands and immunoglobulin E with pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(2):144–149. doi: 10.2340/00015555-1428

59. Pedersen IH, Willerslev-Olsen A, Vetter-Kauczok C, Krejsgaard T, Lauenborg B, Kopp KL. Vascular endothelial growth factor receptor-3 expression in mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):819–826. doi: 10.3109/10428194.2012.726720

60. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tiaka EK, Tsiopoulos FD, et al. Angiogenin, angiopoietin-1, angiopoietin-2,

and endostatin serum levels in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(4):963–970. doi: 10.1002/ibd.21410

61. Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, Akamata K, Ohmatsu H, Fujita H, et al. Angiogenin levels are increased in lesional skin and sera in patients with erythrodermic cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(5):401–406. doi: 10.1007/s00403-012-1238-0

62. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2003;2:62–70. [Kondakova IV, Klishe EV, Choynzonov EL. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Sibirskij Onkologiceskij Zhurnal*. 2003;2:62–70. (In Russ.)]

63. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Клишо Е.В., Какурина Г.В., Шишкин Д.А. Металлопротеиназы как регуляторы неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях. Сибирский онкологический журнал. 2007;1:67–71. [Spirina LV, Kondakova IN, Klishe EV, Kakurina GV, Shishkin DA. Metalloproteinases as neoangiogenesis regulators in cancer. *Sibirskij Onkologiceskij Zhurnal*. 2007;1:67–71. (In Russ.)]

64. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. II. Участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей. Онкология. 2010;12(2):108–117. [Ganusevich II. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in malignancies. Participation of MMPs in angiogenesis, invasion and metastasis of tumors. *Oncology*. 2010;12(2):108–117. (In Russ.)]

65. Vacca A, Moretti S, Ribatti D, Pellegrino A, Pimpinelli N, Bianchi B, et al. Progression of mycosis fungoides is associated with changes in angiogenesis and expression of the matrix metalloproteinases 2 and 9. *Eur J Cancer*. 1997;33(10):1685–1692. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00186-x

66. Mangi MH, Newland AC. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2000;111(1):43–51. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02104.x

67. Zhang Q, Cao J, Xue K, Liu X, Ji D, Guo Y, et al. Recombinant human endostatin in combination with CHOP regimen for peripheral T cell lymphoma. *Onco Targets Ther*. 2016;10:145–151. doi: 10.2147/OTT.S117007

68. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Duvic M, Kim YH, Duszka SW, et al. Results of an open-label multicenter phase 2 trial of lenalidomide monotherapy in refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2014;123(8):1159–1166. doi: 10.1182/blood-2013-09-525915

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — К.М. Аулова; концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи — А.Э. Карамова. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, manuscript writing — Kseniya M. Aulova; concept and design of the research, manuscript editing — Arfenya E. Karamova. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

*Аулова Ксения Максимовна — врач-дерматовенеролог; Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; eLibrary SPIN: 8310-7019; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Information about the authors

***Kseniya M. Aulova** — Dermatovenerologist; 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2924-3036>; eLibrary SPIN: 8310-7019; e-mail: aulovaksenia@mail.ru

Arfena E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 17.02.2025

Принята к публикации: 25.06.2025

Опубликована онлайн: XX.XX.2025

Submitted: 17.02.2025

Accepted: 25.06.2025

Published online: XX.XX.2025