

Э.Т. Идиятуллина, В.Н. Павлов  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ЭНДОСТАТИНА  
 И МЕХАНИЗМАХ ЕГО ДЕЙСТВИЯ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

Целью обзора явилось обобщение результатов многочисленных исследований биологической активности и механизма действия эндостатина. Эндогенные ингибиторы ангиогенеза – один из главных факторов предупреждения прогрессии перехода к клинически манифестируемым этапам раковых заболеваний человека. Наиболее активным естественным антиангиогенным соединением является эндостатин – белок (молекулярная масса 20 кДа), протеолитический фрагмент коллагена XVIII типа. Эндостатин специфически ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток *in vitro* и *in vivo*, индуцируя их апоптоз посредством ингибирования циклина D1. На поверхности эндотелиальных клеток эндостатин связывается с интегрином  $\alpha 5\beta 1$ , что активирует Src-киназный путь. Связывание эндостатина с интегринными также подавляет активность GTPазы RhoA и ведет к блокированию сигнальных путей, опосредуемых малыми киназами семейств Ras и Raf. Все это способствует разрушению актинового цитоскелета, нарушению клеточно-матричных взаимодействий и снижению подвижности эндотелиоцитов, т.е. способствует угнетению ангиогенеза. Показана высокая противоопухолевая активность белка *in vivo* – эндостатин подавляет прогрессию более 60 типов опухолей.

Актуальными являются дальнейшие исследования по выявлению эффективности применения препаратов эндостатина при опухолях, в частности при колоректальном раке.

**Ключевые слова:** эндостатин, коллаген XVIII типа, ингибиторы ангиогенеза, межклеточный матрикс, эндотелиоциты.

E.T. Idiatullina, V.N. Pavlov  
**MODERN CONCEPTS ABOUT BIOLOGICAL ROLE  
 AND MECHANISMS OF ACTION OF ENDOSTATIN**

This review aimed to summarize the results of numerous research of biological activity and mechanism of action of endostatin. Endogenous inhibitors of angiogenesis is one of the main factors of prevention progression of transformation to clinically manifested stages of human cancers. The most potent native inhibitors of angiogenesis and tumor growth is endostatin – a 20- kD protein that is proteolytically released from his parent molecule, collagen XVIII. Endostatin specifically inhibits endothelial cell proliferation both *in vitro* and *in vivo* and induces their apoptosis by inhibition of cyclin D1. On the surface of endothelial cells endostatin binds with integrin  $\alpha 5\beta 1$ , which leads to activation of Src-dependent phosphorylation of p190RhoGAP with concomitant down-regulation of RhoA activity and suppression of the Ras- and Raf-dependent pathways. All this promotes disassembly of actin stress fibers, disruption of cell-matrix interactions, and inhibition of cell migration, in other words, suppresses angiogenesis. *In vivo*, endostatin displays a potent antitumor activity and inhibits growth and metastasis of more than 60 different tumors.

Further research is needed to identify the efficacy of using of endostatin in tumors, particularly in colorectal cancer.

**Key words:** endostatin, collagen XVIII, angiogenesis inhibitors, extracellular matrix, endothelial cells.

*Ангиогенез и потенциал эндостатина*

Ангиогенез – это образование нового микрогемодинамического звена путем индуцированной перестройки сформировавшихся на более раннем этапе зрелых кровеносных сосудов. Одним из важнейших естественных механизмов торможения роста злокачественных опухолей является предупреждение ангиогенеза. Если не индуцирован ангиогенез, то возникший пул раковых клеток остается годами в латентном микроскопическом состоянии – малигнизированный участок ткани осуществляет обмен веществ посредством диффузии. Наоборот, при прогрессировании злокачественных новообразований отмечается высокий уровень ангиогенеза и между этими патологическими процессами существует прямая корреляция [5–10].

Опухолевый неоангиогенез стимулируется белковыми факторами роста, выделяемыми раковыми клетками. К ним относятся: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), ангиогенины, эпидермальный фактор роста (EGF) и др. [5,6]. В нормальном организме

крайне низкая интенсивность ангиогенеза поддерживается прежде всего благодаря количественному преобладанию антиангиогенных соединений над проангиогенными. Парадоксально, но раковые клетки также продуцируют ингибиторы ангиогенеза, однако значение этого феномена пока неясно. Из-за разного времени полужизни в зоне локализации первичной опухоли преобладают стимуляторы ангиогенеза (короткое время полужизни), а в системном кровотоке – ингибиторы (относительно стабильны в кровотоке, время полужизни в плазме – до нескольких часов), что предупреждает прогрессию метастазов [5,7,8]. Удаление первичной опухоли в ряде случаев приводит к снижению доли циркулирующих антиангиогенных молекул, что способствует ангиогенезу в микрометастазах, пребывающих в неактивном латентном состоянии, и их росту [9]. В нормальных тканях взрослого человека ангиогенез происходит только при процессах роста или тканевой регенерации, а в женском организме также и при образовании желтого тела и плаценты [5,9,10]. Поэтому специфическое подавление ангиогенеза

может быть методом избирательного терапевтического воздействия на солидные злокачественные опухоли [5].

В этом контексте особый интерес вызывают эндогенные ингибиторы ангиогенеза. В настоящее время описано ~25 таких соединений, присутствующих в организме как при злокачественной трансформации тканей, так и при нормальном фенотипе [10]. Механизмы их генерации нормальными клетками во многом остаются неясными. Кроме того, до сих пор имеются лишь отдельные факты, обуславливающие понимание картины регуляции ангиогенеза на организменном уровне. В начале исследований регуляции ангиогенеза (1980-е гг.) стало очевидным, что одну из главных ролей здесь играет система свертывания крови. Показано, что тромбоцитами секретируются как индукторы (VEGF, bFGF, EGF, ангиопозтин-1), так и различные ингибиторы ангиогенеза (фрагменты фактора роста гепатоцитов, тромбоцитарный фактор-4, тромбоспондин-1 и др.) [1,5,11,12]. Ингибиторы ангиогенеза также образуются на различных этапах каскадов свертывания крови [13]. Важное участие в положительной и отрицательной регуляции ангиогенеза принимает система плазминогена человека [4,5].

Открытие в 1997 г. эндостатина (фрагмента коллагена XVIII типа) впервые продемонстрировало значение белков межклеточного матрикса (МКМ) для регуляции ангиогенеза [7]. После открытия тумстатина – фрагмента коллагена IV (основного компонента базальной мембраны кровеносных сосудов [14]) – стало очевидным, что протеолитические фрагменты компонентов МКМ и базальной мембраны сосудов являются одними из ключевых регуляторов ангиогенеза *in vivo*. Такие полипептиды предложено выделять в отдельную группу ингибиторов ангиогенеза матриксного происхождения в отличие от ингибиторов другого происхождения [10].

Антиангиогенное действие эндостатина объясняется стимуляцией апоптоза в пролиферирующих эндотелиальных клетках патологически растущих сосудов, а также другими биологическими эффектами. Интерес к этому наиболее изучаемому эндогенному человеческому ингибитору как противоопухолевому препарату обусловлен прежде всего надеждой на его эффективность. В результате интенсивных доклинических исследований была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность воздействия эндостатина на мышей с привитыми солидными опухолями, в том числе человеческими (в ряде случаев те-

рапия эндостатином ведет к полной регрессии опухолевых очагов) [5,10,15]. В США, КНР и других странах эндостатин проходит I или II стадии клинических испытаний на пациентах с различными онкологическими заболеваниями [15,16].

Интенсивные лабораторные и клинические исследования терапевтического потенциала эндостатина ведутся пока лишь в отношении онкологических заболеваний [5].

В связи с вышеизложенным становится понятен значительный интерес клинических специалистов к возможностям эндостатина как потенциального лекарственного препарата. В то же время внимание биохимиков и биологов других специальностей привлечено к роли эндостатина и других полипептидных антиангиогенных фрагментов белков и протеогликанов МКМ в модулировании поведения эндотелиальных клеток и, следовательно, к их участию в процессах нормального развития тканей. Несомненно, результаты исследований эндостатина необходимы для глубокого понимания клеточно-матриксных взаимодействий на молекулярном уровне в эмбрионе и во взрослом организме человека, в том числе и при ряде патологических заболеваний. Более того, разъяснение этих вопросов важно и для расширения наших знаний о механизмах индукции апоптоза [5].

#### *Строение и биологическая активность эндостатина*

Эндостатин был впервые обнаружен и выделен из кондиционированной культуральной среды нематастатических клеток мышинной гемангиоэндотелиомы линии ЕОМА [7]. При добавлении этой кондиционированной среды к эндотелиальным клеткам капилляров коровы (рост клеток стимулировался bFGF) наблюдалось ингибирование пролиферации клеток. Позднее эндостатин был обнаружен у человека [18]. В настоящее время подробно охарактеризованы структуры мышино- и человеческого эндостатина [19,20]. Эндостатин является фрагментом С-концевого NC1-домена коллагена XVIII типа, состоящим из 183–186 а.о. (молекулярная масса 20 кДа). Эндостатин человека в виде мономера – это глобулярный белок, содержащий две дисульфидные связи: Cys162–302 и Cys264–294 [5,21].

Рекомбинантный эндостатин эффективно подавляет ангиогенез и рост как различных первичных опухолей, так и их метастазов в экспериментах на животных [7], причем при этом не наблюдается выраженных побочных эффектов или токсичности препарата, а также развития лекарственной устойчивости к нему

[22]. Обнаружена повышенная концентрация циркулирующего эндостатина у людей с болезнью Дауна, что объясняется наличием аномальной третьей копии гена COL18A1. Предположительно именно вследствие этого у пациентов с болезнью Дауна отмечается очень низкий уровень частоты появления солидных опухолей [23]. *In vitro* эндостатин угнетает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также блокирует формирование сосудов [5,24].

Несмотря на многочисленные исследования молекулярного механизма действия эндостатина, остается много нерешенных вопросов. Показано, что эндостатин нарушает индуцированную bFGF передачу сигнала. Это подавляет миграционную активность эндотелиоцитов [25] и стимулирует апоптоз [26] посредством ингибирования циклина D1 и остановки клеточного цикла эндотелиоцитов в фазе G1 [27]. В присутствии эндостатина блокируется активация киназы трансактиватора c-Jun (JNK), индуцируемая TNF- $\alpha$ . В результате этого подавляется экспрессия проангиогенных генов, контролируемая JNK [5,17]. Эндостатин оказывает быстрое негативное влияние на экспрессию многих генов в пролиферирующих эндотелиоцитах, включая гены «раннего ответа», гены контроля клеточного цикла, а также гены ингибиторов апоптоза, протеинкиназ, активируемых митогенами (MAP-киназ), и киназы фокальных контактов (FAK) [28].

Известно, что участие многих членов семейства интегринов (молекул клеточной адгезии, соединяющих цитоскелет с МКМ и опосредующих клеточное перемещение, инвазию, пролиферацию и др.) в патогенезе и развитии многих болезней, в том числе и раковых опухолей, делает изучение интегринов привлекательным при проведении исследований в области противоопухолевой терапии. В работах по поиску рецепторов эндостатина было показано, что на поверхности пролиферирующих эндотелиоцитов данный полипептид связывается с интегрином  $\alpha 5\beta 1$ , что приводит к снижению миграционной активности клеток. Эффект обусловлен, в частности, блокированием сигнальных путей, опосредуемых малыми киназами Ras и Raf. Это ведет к снижению активности MAP-киназ ERK-1 (киназы-1, чувствительной к внешним воздействиям) и p38 [5,29]. Показано, что на поверхности эндотелиоцитов при взаимодействии эндостатина с интегрином  $\alpha 5\beta 1$  индуцируется кластеризация интегринов, следствием чего является колокализация  $\alpha 5\beta 1$  и мембранного

белка кавеолина-1. Этот белок участвует в передаче регуляторных сигналов от интегринов и их лигандов в цитоплазму. Эндостатин одновременно связывается с интегрином  $\alpha 5\beta 1$  и кавеолином-1, что ведет к активации сопряженных с кавеолином-1 киназ семейства Src [30,31]. Эти тирозиновые киназы нерецепторного типа участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, а также клеточной подвижности [2,32]. Интегрины и киназы Src тесно сопряжены, обеспечивая передачу сигнала «снаружи внутрь» в контактирующие с МКМ или между собой клетки [33]. Активация киназ v-Src/s-Src индуцирует распад актинового цитоскелета, дестабилизацию фокальных контактов клетки и замедление отложения эндотелиоцитами фибронектинового матрикса, облегчающего миграцию и адгезию клеток при ангиогенезе [5,34]. Отложение фибронектина возможно только при наличии стабильных фокальных контактов клетки, которые также необходимы для формирования актиновых волокон и движения клеток [31].

Таким образом, специфические киназы и фосфатазы, активность которых зависит в первую очередь от интегринов, регулируют организацию контактов между клеточной мембраной и МКМ, т.е. участков фокальной адгезии. С регуляцией фокальной адгезии непосредственно связаны процессы реорганизации актиновых филаментов и миграции клеток. В свою очередь клеточная миграция наряду с пролиферацией и внеклеточным протеолизом является одним из факторов, определяющих интенсивность ангиогенеза [35]. Эндостатин, связываясь с интегрином  $\alpha 5\beta 1$ , более чем в 2 раза повышает киназную активность связанной с кавеолином-1 одной из Src-киназ молекулярной массой 60 кДа. В результате клеточно-матриксные взаимодействия и подвижность эндотелиоцитов тормозятся [31].

Опубликован ряд других работ, в которых рассматривалась идентификация ответственных за антиангиогенную активность сайтов в молекуле эндостатина. Его молекула представляет собой компактную глобулу, содержащую две дисульфидные связи. Эндостатин связывает один атом цинка с помощью трех N-концевых гистидиновых остатков (His1, His3 и His11), а также Asp76 [20,36]. Олигомерные эндостатины (тример или димер) связываются главным образом с ламинином базальной мембраны [37]. Этот факт важен для понимания биологической активности эндостатина. Вероятно, эндостатин выполняет несколько биологических функций, реализующихся через различные участки молекулы белка.

Эндостатин ингибирует активацию и активность некоторых матриксных металлопротеаз (ММП) – семейства кальцийзависимых цинксодержащих эндопептидаз, играющих важную роль в тканевом ремоделировании, в том числе и в процессе опухолевой прогрессии [3,5]. Сообщалось об участии эндостатина в ингибировании ММП-2, -9, -13 и МТ1-ММП, причем по крайней мере с двумя из перечисленных ферментов (ММП-2 и -9) эндостатин взаимодействовал напрямую [38]. В то же время на активацию ММП-8 эндостатин влияния не оказывает [38]. Несмотря на то, что эндостатин является ингибитором ММП, последние, вероятно, участвуют в образовании эндостатина *in vivo*, поскольку описано генерирование некоторыми ММП различных полипептидов (20–30 кДа), включающих в себя эндостатин, в результате протеолиза коллагена XVIII человека [39]. Было также продемонстрировано негативное влияние эндостатина на активность протеаз, участвующих в активации плазминогена [40], которое в определенной степени объясняет антиангиогенное действие белка.

Эндостатин подавляет инвазивную активность не только эндотелиальных, но также и раковых клеток в экспериментах на искусственно реконструируемой базальной мембране мыши – матригеле. Этот эффект связан с ингибированием ММП [41]. Таким образом, комплексный механизм противоопухолевого действия эндостатина осуществляется не только благодаря взаимодействию белка с эндотелиальными клетками, но также посредством прямого подавления миграции раковых клеток. Более того, эндостатин ингибирует

интравазацию клеток злокачественных опухолей, являющуюся одним из основных этапов прогрессии карцином, предшествующий метастазированию [5,10,38]. В процессе интравазации раковые клетки проникают сквозь стенки сосудов и попадают в кровотоки.

Эндостатин привлекает наибольшее внимание исследователей эндогенных ингибиторов ангиогенеза, что в первую очередь связано с его большими перспективами как противоопухолевого лекарственного препарата. Возможно, будущие исследования покажут эффективность эндостатина и при других патологических состояниях, а также раскроют цельную картину действия эндостатина на эндотелиальные клетки на разных стадиях развития. Исследования эндостатина также способствуют развитию наших представлений о функциях МКМ. Очевидно, что часть этих функций напрямую связана с регуляцией ангиогенеза. Участие в такой регуляции описано как для эндостатина и других протеолитических фрагментов белков МКМ, так и для интактных белков матрикса. Вероятно, нас ждут впечатляющие открытия многих неожиданных функций ингибиторов ангиогенеза в процессах эмбрионального развития. Исследования в этой заманчивой области только начались. Детальное разъяснение открываемых в последние годы функций МКМ, связанных с клеточной сигнализацией, также помогает лучше понять патогенетическую картину таких заболеваний, как рак, ревматоидный артрит, атеросклероз и др. Все это объясняет высокий уровень интереса к эндостатину, проявляемый биологами и врачами всего мира [5].

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Идиятуллина Элина Тимербулатовна** – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elina.idiatullina@mail.ru.

**Павлов Валентин Николаевич** – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Офозу, Ф.А. Тромбоциты как модель регуляции свертывания крови на клеточных мембранах и ее значение / Ф.А. Офозу // Биохимия. – 2002. – № 67. – С. 56-65.
2. Татосян, А.Г. Киназы семейства Src: структура и функции / А.Г. Татосян, О.А. Мизенина // Биохимия. – 2000. – № 65(1). – С. 57-67.
3. Роль металлопротеиназ матрикса и их ингибиторов в процессах опухолевой инвазии и метастазирования / П.З. Хасигов [и др.] // Биохимия. – 2003. – Т. 68, N 7. – С. 869-876. – ISSN 0320-9725.
4. Парфенова, Е.В. Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе / Е.В. Парфенова, О.С. Плеханова, В.А. Ткачук // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 1. – С. 139-156
5. Эндостатин: современные представления о его роли и механизмах действия / А.В. Дигтярь [и др.] // Биохимия. – 2007. – Т. 72, № 3. – С. 291-305.
6. Folkman, J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease / J. Folkman // Nat. Med. – 1995 – №1 – P. 27-31.
7. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. / O'Reilly [et al.] // Cell. – 1997. – Vol.88. – P. 277-285.
8. Carmeliet, P. / Angiogenesis in cancer and other diseases / P. Carmeliet, R.K. Jain // Nature. – 2000. – Vol. 407 – P. 249-257.
9. Folkman, J. Fundamental concepts of the angiogenic process / J. Folkman – Curr. Mol. Med. – 2003. – Vol. 3. – P. 643-651.
10. Nyberg, P. Endogenous inhibitors of angiogenesis / P. Nyberg, L. Xie, R. Kalluri // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65 – P. 3967-3979.
11. Browder, T. The Hemostatic System as a Regulator of Angiogenesis / T. Browder, J. Folkman, S. Pirie Shepherd // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275 – P. 1521-1524.
12. Ma, L. Thrombin-induced platelet endostatin release is blocked by a proteinase activated receptor-4 (PAR4) antagonist / L. Ma, M.D. Hollenberg, J.L. Wallace // Br. J. Pharmacol – 2001 – Vol. 134 – P. 701-704.
13. Human prothrombin fragment 1 and 2 inhibit bFGF-induced BCE cell growth / Rhim, T.Y. [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun – 1998 – Vol. 252 – P. 513-516.

14. Distinct antitumor properties of a type IV collagen domain derived from basement membrane / Maeshima Y. [et al.] // J Biol Chem – 2000 – Vol. 275 – P. 21340-21348.
15. Folkman, J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action / J. Folkman, Exp. Cell Res.–2006–Vol. 312–P.594-607.
16. Recombinant human endostatin administered as a 28-day continuous intravenous infusion, followed by daily subcutaneous injections: a phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced cancer / Hansma, A.H. [et al.]// Ann. Oncol. – 2005 – Vol. 16 – P. 1695-1701.
17. Endostatin gene transfer inhibits joint angiogenesis and pannus formation in inflammatory arthritis / Yin G [et al.] // Mol Ther – 2002 – Vol. 5 – P. 547-554.
18. Isolation and characterization of the circulating form of human endostatin / Standker L. [et al.]// FEBS Lett. – 1997 – Vol. 420(2-3) – P. 129-133.
19. Crystal structure of the angiogenesis inhibitor endostatin at 1.5 Å resolution / Hohenester E. [et al.] // EMBO J. – 1998 – Vol. 17(6) – P. 1656-1664.
20. Zinc-dependent dimers observed in crystals of human endostatin / Ding, Y.H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1998 – Vol. 95 – P. 10443-10448.
21. John H. Determination of the disulfide bond pattern of the endogenous and recombinant angiogenesis inhibitor endostatin by mass spectrometry. Rapid communications in mass spectrometry / H. John, WG.Forsmann // RCM. – 2001 – Vol. 15 – P. 1222-1228.
22. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance / T. Boehm [et al.]// Nature – 1997 – Vol. 390 – P. 404-407.
23. Folkman, J. Cancer without disease / J.Folkman, R. Kalluri/ Nature – 2004 – Vol. 427 – P. 787.
24. Purification and characterization of recombinant murine endostatin in E. coli. / You WK // Exp. Mol. Med. – 1999 – Vol. 31 – P. 197-202.
25. Endostatin regulates endothelial cell adhesion and cytoskeletal organization / Dixelius J [et al.]// Cancer Res. – 2002 – Vol. 62 – P. 1944-1947.
26. Cloning, expression, and in vitro activity of human endostatin / Dhanabal, M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999 – Vol. 258 – P. 345-352.
27. Endostatin causes G1 arrest of endothelial cells through inhibition of cyclin D1. / Hanai J. [et al.]// J Biol Chem. – 2002 – Vol. 277 – P. 16464-16469.
28. Shichiri M. Antiangiogenesis signals by endostatin / MShichiri, Y.Hirata // FASEB J. – 2001 – Vol. 15(6) – P. 1044-1053.
29. Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by alpha v beta 3 and alpha 5 beta 1 integrins / Sudhakar, A. [et al.]// Proc. Natl. Acad. Sci. USA / 2003 – Vol. 100 – P. 4766-4771.
30. A requirement for caveolin-1 and associated kinase Fyn in integrin signaling and anchorage-dependent cell growth. / Wary, K.K [et al.] // Cell – 1998 – Vol. 94 – P. 625-634.
31. Wickstrom SA. Endostatin associates with integrin alpha5beta1 and caveolin-1, and activates Src via a tyrosyl phosphatase-dependent pathway in human endothelial cells / SAWickstrom, KAlitalo, J.Keski-Oja // Cancer Res. – 2002 – Vol. 62 – P. 5580-5589.
32. Thomas, S.M. Cellular functions regulated by Src family kinases / S.M. Thomas, J.S.Brugge // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 1997 – Vol. 13 – P. 513-609.
33. Shattil, S.J. Integrins and Src: dynamic duo of adhesion signaling / S.J. Shattil// TRENDS in Cell Biology – 2005 – Vol. 15 – P. 399-403.
34. Role of the cytoplasmic tyrosines of beta 1A integrins in transformation by v-src. / Sakai T. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA – 2001 – Vol. 98 – P. 3808-3813.
35. Burridge, K. Focal adhesions, contractility, and signaling / K.Burridge, M.Chrzanosowska Wodnicka // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 1996 – Vol. 12 – P. 463-518.
36. Structural basis and potential role of heparin/heparan sulfate binding to the angiogenesis inhibitor endostatin. / Sasaki T. [et al.] // EMBO J. – 1999 – Vol. 18(22) – P. 6240-6248.
37. Laminin modulates morphogenic properties of the collagen XVIII endostatin domain. / Javaherian K. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002 – Vol. 277 – P. 45211-45218.
38. Endostatin inhibits human tongue carcinoma cell invasion and intravasation and blocks the activation of matrix metalloproteinase-2, -9, and -13. / Nyberg P. [et al.] // J Biol Chem. – 2003 – Vol. 278 – P. 22404-22411.
39. Generation and degradation of human endostatin proteins by various proteinases / Ferreras, M. [et al.]// FEBS Lett. – 2000 – Vol. 486 – P. 247-251.
40. Endostatin-induced modulation of plasminogen activation with concomitant loss of focal adhesions and actin stress fibers in cultured human endothelial cells. / Wickstrom SA [et al.]// Cancer Res. – 2001 – Vol. 61 – P. 6511-6516.
41. Endostatin inhibits endothelial and tumor cellular invasion by blocking the activation and catalytic activity of matrix metalloproteinase / Kim, Y.M. [et al.]// Cancer Res. – 2000 – Vol. 60 – P. 5410-5413.

УДК 616-006: 631.523

© И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора, 2017

И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора  
**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭКСПРЕССИИ ДЛИННЫХ  
 НЕКОДИРУЮЩИХ РНК КАК ФАКТОР ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ  
 И ТЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, г. Уфа*

Рак шейки матки – одно из самых распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Исследования последнего десятилетия показывают, что длинные некодирующие РНК, являющиеся ключевыми регуляторами большинства внутриклеточных процессов, могут рассматриваться в качестве перспективных биомаркеров для диагностики и прогнозирования опухолевого процесса. Изучение механизмов участия длинных некодирующих РНК в инициации и развитии рака не только поможет расширить понимание биологических основ неопластической трансформации клеток, но и откроет большие возможности для использования данного вида РНК в молекулярной диагностике. В обзоре кратко изложены современные представления о происхождении и функциях длинных некодирующих РНК, приведены известные примеры участия длинных некодирующих РНК GAS5, HOTAIR, MALAT1 и SCAT2 в цервикальном канцерогенезе. Кроме того, рассмотрены перспективы поиска новых длинных некодирующих РНК, что позволит дополнить знания о канцерогенезе рака шейки матки и приблизиться к пониманию молекулярных механизмов возникновения, развития и эволюции данного заболевания.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, цервикальный канцерогенез, длинные некодирующие РНК.