

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.3.18>

Корреляционные взаимосвязи между параметрами сосудистого компонента и сигнальными молекулами экстрацеллюлярного матрикса опухолевого микроокружения эндометриоидной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания

Д.А. Зиновкин¹, Е.И. Лебедева², А.Т. Щастный², А.С. Бабенко³, А.Н. Купцова⁴

¹Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

⁴Государственное учреждение здравоохранения «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №3. – С. 18-25.

The correlations between parameters of the vascular component and signal molecules of the extracellular matrix of the tumour microenvironment of endometrioid adenocarcinoma of the uterine body in different disease outcomes

D.A. Zinovkin¹, E.I. Lebedeva², A.T. Shchastniy², A.S. Babenka³, A.N. Kuptsova⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus

⁴Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(3):18-25.

Резюме.

Цель исследования – выявление корреляционных взаимосвязей в опухолевом микроокружении эндометриоидной аденокарциномы тела матки между параметрами сосудистого компонента и сигнальными молекулами экстрацеллюлярного матрикса при различных исходах заболевания.

Материал и методы. В исследовании использовался гистологический архивный материал 188 случаев эндометриоидной аденокарциномы тела матки. В группу с благоприятным исходом вошло 148 случаев без прогрессии опухоли. В группу с неблагоприятным исходом включили 40 пациенток, имевших прогрессирование заболевания за время наблюдения. Проводился подсчет CD105+, CD146+ сосудов и васкулогенной мимикрии в 1 мм² опухоли. Экспрессию Fibulin-1 и BMP-4 оценивали полуколичественным методом. Для выявления наличия корреляционных взаимосвязей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. В группе с неблагоприятным исходом эндометриоидной аденокарциномы тела матки слабо выраженные прямые корреляционные связи отмечались между CD105+ сосудами микроциркуляторного русла и васкулогенной мимикрией ($r=0,43$; $p=0,006$), а также между экспрессией Fibulin-1 и CD146+ сосудами, окруженными сосудистыми опухоль-ассоциированными фибробластами ($r=0,35$; $p=0,026$). В группе с благоприятным исходом обнаружены умеренные связи между CD105+ сосудами и стадией FIGO ($r=0,63$; $p<0,001$), а также обратные корреляции между васкулогенной мимикрией и BMP-4 ($r=-0,51$; $p<0,001$).

Заключение. Установленные взаимосвязи могут указывать на ремоделирование сосудистого компонента опухолевого микроокружения и изменение экспрессии сигнальных молекул экстрацеллюлярного матрикса, возможно

приводящих к трансформации биологического потенциала эндометриоидной аденокарциномы тела матки в случаях неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: эндометриоидная аденокарцинома, васкулогенная мимикрия, микроциркуляторное русло, CD105, CD146, корреляции.

Abstract.

Objectives. To identify the correlations within the tumor microenvironment of endometrioid adenocarcinoma between the vascular component parameters and extracellular matrix signaling molecules in different disease outcomes.

Material and methods. Histological archival material of 188 cases of the endometrioid adenocarcinoma of the uterine body was used in the study. The group with favorable outcome included 148 cases without tumour progression. The group with unfavorable outcome included 40 patients who had disease progression during the follow-up. CD105+, CD146+ vessels and vasculogenic mimicry in 1 mm² of tumour were counted. Fibulin-1 and BMP-4 expression was assessed by semi-quantitative method. Spearman's test was used to identify correlations. When testing statistical hypotheses in this study, p was taken as 0.05.

Results. In the group with unfavorable outcome of the endometrioid adenocarcinoma of the uterine body, weak direct correlations were observed between CD105+ microcirculatory vessels and vasculogenic mimicry ($r=0.43$ CI 0.13-0.65; $p=0.006$), and between Fibulin-1 expression and CD146+ vessels surrounded by vascular tumour-associated fibroblasts ($r=0.35$; $p=0.026$). In the group with favorable outcome, moderate correlations were found between CD105+ vessels and FIGO stage ($r=0.63$; $p<0.001$), and inverse correlations between vasculogenic mimicry and BMP-4 ($r=-0.51$; $p<0.001$).

Conclusions. The established correlations may indicate remodeling of the vascular component of the tumour microenvironment and altered expression of extracellular matrix signalling molecules, possibly leading to changes in the biological potential of endometrioid adenocarcinoma of the uterine body in cases of unfavorable disease outcome.

Keywords: endometrioid adenocarcinoma, vasculogenic mimicry, microcirculatory bed, CD105, CD146, correlations.

Введение

Особое значение в процессе злокачественной трансформации эндометрия имеет стромально-сосудистый компартмент опухолевого микроокружения, состоящий из клеточных популяций, секретирующих разнообразные биологически активные молекулы (молекулы адгезии, факторы роста, гормоны, протеазы и другие ферменты), принимающие участие в становлении и прогрессии эндометриоидной аденокарциномы тела матки [1].

Экспрессия CD105 в микроциркуляторном русле новообразования является независимым прогностическим маркером ряда злокачественных опухолей. CD105 – трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся преимущественно в активированных эндотелиальных клетках, вновь возникших пролиферирующих сосудов опухолей [2, 3].

Существуют и альтернативные пути кровоснабжения опухоли. Одним из них является васкулогенная мимикрия, недавно открытый способ ангиогенеза, обнаруженный во многих опухолях. Она представляет собой новую стратегию патологического ангиогенеза, которая заключается в формировании не имеющих выстилки эндотелием каналов внутри опухоли [4, 5].

Немаловажную роль в опухолевом микроокружении играют различные субпопуляции

опухоль-ассоциированных фибробластов. На сегодняшний день доказано, что исключительно на сосудистых опухоль-ассоциированных фибробластах, появившихся в результате эндотелиально-мезенхимального перехода, экспрессируется CD146. CD146 – молекула клеточной адгезии, изначально считавшаяся специфичной для меланомы. Данная сигнальная молекула участвует в противоопухолевом иммунном ответе, клеточной миграции, передаче сигналов и ангиогенезе [6, 7].

Экстрацеллюлярный матрикс подвергается ремоделированию как при физиологических, так и патологических процессах в тканях. Перестройка экстрацеллюлярного матрикса является неотъемлемым процессом опухолевого ангиогенеза и зависит от состава молекул матрикса, растворимых про- и антиангиогенных факторов [8]. Согласно данным литературы, Fibulin-1 (белок экстрацеллюлярного матрикса) в злокачественных новообразованиях имеет как про-онкогенный, так и супрессивный эффекты на прогрессию опухолей [9, 10]. Ряд авторов указывает, что BMP-4 (костный морфогенетический протеин-4) подавляет ангиогенез в микроокружении опухоли, что впоследствии снижает её злокачественный потенциал [11, 12].

Целью исследования являлось выявление корреляционных взаимосвязей в опухолевом микроокружении эндометриоидной аденокарцино-

мы тела матки между параметрами сосудистого компонента и сигнальными молекулами экстрацеллюлярного матрикса у пациенток с различным исходом заболевания.

Материал и методы

В исследовании использовался гистологический архивный материал 188 случаев эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Все случаи были разделены на 2 группы в соответствии с исходом заболевания. В группу с благоприятным исходом вошло 148 случаев без прогрессии опухоли. В группу с неблагоприятным исходом включили 40 пациенток, имевших прогрессирование заболевания за время наблюдения.

Все пациентки получали лечение в соответствии с алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Из архивных историй болезней были получены данные о стадии эндометриоидной аденокарциномы по FIGO (2009), степени дифференцировки и длительности безрецидивной выживаемости. Архивные гистологические препараты были повторно пересмотрены перед исследованием для уточнения степени дифференцировки опухолей. Клинико-морфологическая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Проводилось иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD105, CD146, CD31, Fibulin-1 и BMP4. Выполняли контрокрашивание ядер гематоксилином Майера, препараты, окрашенные маркером CD31, докрашивали ШИК окраской для дополнительной визуализации васкулогенной мимикрии. Критериями васкулоген-

ной мимикрии были: наличие сосудоподобных каналов, положительных при окрашивании реактивом Шиффа (ШИК), но отрицательных при окрашивании на CD31, тогда как эндотелиальные сосуды отрицательны при окрашивании ШИК, но CD31+ положительны.

Определение количества CD105+ и CD146+ опухолевых сосудов микроциркуляторного русла и количества сосудов васкулогенной мимикрии проводили в местах с наибольшим числом капилляров («hot spots»), подсчитывая их число в 3-х полях зрения при увеличении ×400. Для расчета количества сосудов в 1 мм² использовалась формула:

$$N = \frac{\bar{X} n \times 1000000}{118947,07}$$

где:

N – количество сосудов в 1 мм² ткани опухоли;
n – среднее арифметическое количества сосудов;

118947,07 – площадь поля зрения при увеличении ×400.

Экспрессию Fibulin-1 и BMP-4 оценивали полуквантитивно в баллах в 3 неперекрывающихся полях зрения при увеличении ×400. Интенсивность окрашивания оценивалась по следующей шкале: 0 – отсутствие окрашивания; 1+ – слабое окрашивание; 2+ – умеренное окрашивание; 3+ – интенсивное окрашивание. Площадь окрашивания оценивали следующим образом: 0 – отсутствие окрашивания клеток в любых микроскопических полях; 1+ – <30 % ткани окрашено положительно; 2+ – от 30 до 60 % окрашено положительно; 3+ – >60 % окрашено положительно. Минимальный балл при суммировании (площадь + интенсивность) составлял 0, а максимальный – 6.

Таблица 1 – Клинико-морфологическая характеристика пациенток с различными исходами

Параметры	Группа неблагоприятного исхода	Группа с благоприятным исходом	P
Возраст	62,1 (60,5;67,0)	64,5(57,8;71,0)	0,318 ^a
ИМТ	32,1 (31,4;35,3)	34,2 (32,7;35,2)	0,374 ^a
Менопауза	18,5(10,8;25,0)	17,0 (11,0;20,3)	0,247 ^a
FIGO стадии:			
I	21	121	0,116 ^b
II	3	11	
III	16	16	
Степень дифференцировки (G):			
1	6	29	0,276 ^b
2	23	83	
3	11	36	

Примечание: ^a – тест Манна-Уитни; ^b – Q тест Кохрейна.

Обработку полученных данных осуществляли с использованием программы GraphPad Prism v.8.0 (GraphPad, США). Корреляционные взаимосвязи определяли между количеством сосудов васкулогенной мимикрии и CD105+, CD146+ сосудов микроциркуляторного русла, экспрессии опухоли Fibulin-1 и BMP7 и клинико-морфологическими параметрами (степенью дифференцировки опухоли и клинической стадией). Для выявления наличия корреляционных взаимосвязей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). В рамках настоящего исследования учитывали только $r > 0,3$. Степень выраженности взаимосвязей оценивали в соответствии с таблицей Чеддока. Критический уровень статистической значимости составил $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе с благоприятным исходом корреляционные взаимосвязи между клинико-морфологическими параметрами и параметрами микроциркуляторного русла рака эндометрия, васкулогенной мимикрии и сигнальных молекул представлены на рисунке 1.

В группе с благоприятным исходом установлены слабые корреляционные связи между степенью дифференцировки опухоли и экспрессией Fibulin-1 ($r = 0,34$; $p < 0,001$). С высокой долей вероятности это связано с множественными функциями белка экстрацеллюлярного матрикса Fibulin-1 и изменениями стромы при различной степени дифференцировки опухоли. Так же определялись слабые прямые корреляционные связи между степенью дифференцировки опухоли и CD146+ сосудами, окруженными сосудистыми опухоль-ассоциированными фибробластами ($r = 0,45$; $p < 0,001$). Это может быть проявлением специфических взаимоотношений экстрацеллюлярного матрикса и сосудистых опухоль-ассоциированных фибробластов.

Умеренно выраженные прямые корреляционные связи в группе с благоприятным исходом отмечались между CD105+-позитивными сосудами микроциркуляторного русла и клинической стадией по FIGO ($r = 0,63$; $p < 0,001$). Выявленные взаимосвязи свидетельствуют об активации (появление экспрессии CD105) эндотелия в процессе прогрессии рака. Обратные умеренно выраженные корреляционные связи между васкулоген-

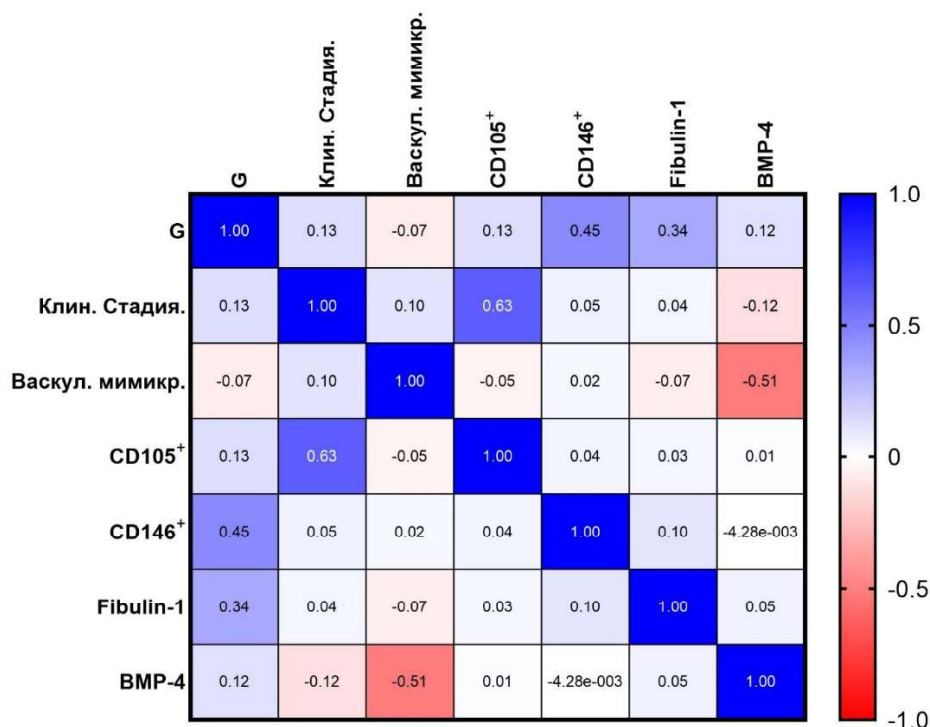


Рисунок 1 – Корреляционные взаимосвязи в группе с благоприятным исходом: G – степень дифференцировки опухоли; клин. стадия – клиническая стадия по FIGO; васкул. мимикр. – васкулогенная мимикрия; CD105+ – CD105-позитивные сосуды микроциркуляторного русла опухоли; CD146+ – CD146-позитивные сосуды микроциркуляторного русла опухоли; Fibulin-1 – экспрессия опухоли Fibulin-1; BMP-4 – экспрессия опухоли BMP-4

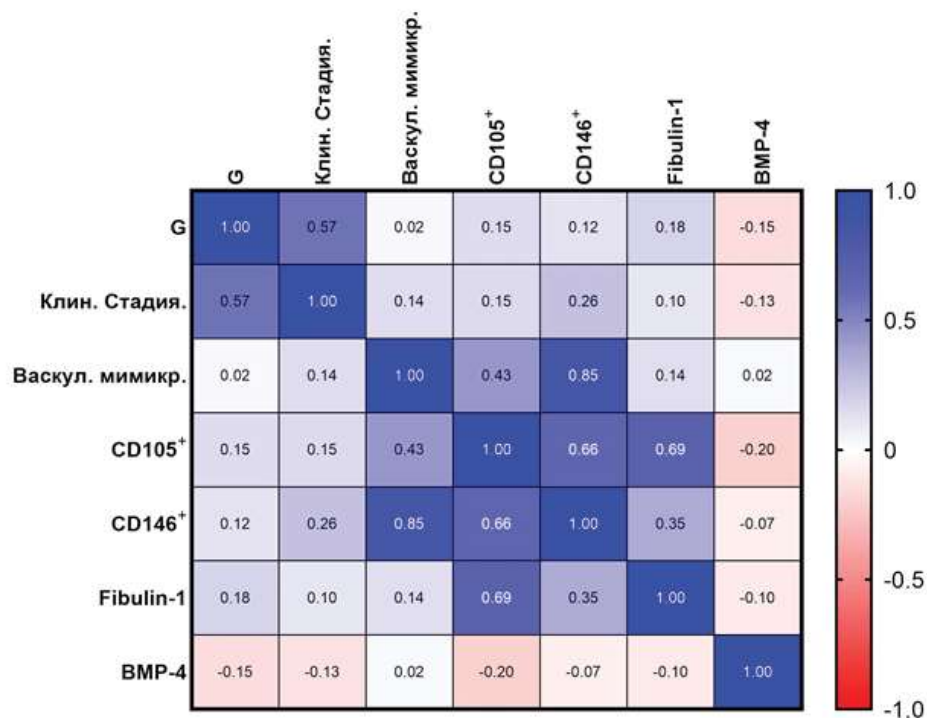


Рисунок 2 – Корреляционные взаимосвязи в группе с неблагоприятным исходом: G – степень дифференцировки опухоли; клин. стадия – клиническая стадия по FIGO; васкул. мимикр. – васкулогенная мимикрия; CD105⁺ – CD105-позитивные сосуды микроциркуляторного русла опухоли; CD146⁺ – CD146-позитивные сосуды микроциркуляторного русла опухоли; Fibulin-1 – экспрессия опухолью Fibulin-1; BMP-4 – экспрессия опухолью BMP-4

ной мимикрией и экспрессией BMP-4 ($r=-0,51$; $p<0,001$) показывают модулирующие действие BMP-4 на строму опухоли.

Корреляционные взаимосвязи между клинико-морфологическими параметрами и параметрами микроциркуляторного русла рака эндометрия, васкулогенной мимикрии и сигнальных молекул в группе с неблагоприятным исходом представлены на рисунке 2.

В группе с неблагоприятным исходом эндометриоидной аденокарциномы тела матки слабо выраженные прямые корреляционные связи отмечались между CD105⁺ сосудами микроциркуляторного русла и васкулогенной мимикрией ($r=0,43$; $p=0,006$). Это может быть связано с тем, что в злокачественных опухолях с высоким злокачественным потенциалом отмечается большое количество участков с выраженной гипоксией [13], которая в свою очередь может стимулировать опухолевый неоангиогенез и развитие сети васкулогенной мимикрии путем активации p-STAT3/HIF-1 α /MMP-2a пути [14, 15]. Установлена умеренная прямая корреляционная связь

между экспрессией Fibulin-1 и CD146⁺ сосудами ($r=0,35$; $p=0,026$), окруженными сосудистыми опухоль-ассоциированными фибробластами. Это может отражать взаимосвязи между экстрацеллюлярным матриксом и CD146⁺ опухоль-ассоциированными фибробластами в процессе опухолевого ангиогенеза [16, 17].

Выявлены умеренно выраженные прямые взаимосвязи между CD105⁺-позитивными сосудами микроциркуляторного русла и CD146⁺ сосудами, окруженными сосудистыми опухоль-ассоциированными фибробластами ($r=0,66$; $p<0,001$), а также экспрессией Fibulin-1 ($r=0,69$; $p<0,001$). Выраженная прямая взаимосвязь определена между CD146⁺ сосудами, окруженными сосудистыми опухоль-ассоциированными фибробластами и васкулогенной мимикрией ($r=0,85$; $p<0,001$), что подтверждает полученные ранее данные о важной роли сосудистых опухоль-ассоциированных фибробластов в формировании не только классических сосудов, но и сосудистых каналов в строме опухоли при васкулогенной мимикрии [18].

Следует так же отметить отсутствие корреляционных связей между исследуемыми показателями и ВМР-4. Это доказывает предположение ряда исследователей о специфической перестройке стромы злокачественных опухолей при обретении ими высокого злокачественного потенциала [19-21].

Заключение

С высокой долей вероятности установленные взаимосвязи указывают на ремоделирование сосудистого компонента опухолевого микроокружения и изменение экспрессии сигнальных молекул экстрацеллюлярного матрикса, приводящих к трансформации биологического потенциала эндометриальной аденокарциномы тела матки в случаях неблагоприятного исхода заболевания.

Источники финансирования. Работа была выполнена в рамках гранта БРФФИ-НФЕНК №20230285 от 10.03.2023: «Васкулогенная мимикрия и проангиогенная активность в опухолевом микроокружении под действием vCAF при раке эндометрия».

Благодарности. Авторы выражают благодарность рецензентам статьи.

The sources of funding. The study was performed within the framework of the grant BRFFR-NNSFC №20230285 dated 10.03.2023: “Vasculogenic mimicry and proangiogenic activity in the tumour microenvironment under the action of vCAF in endometrial cancer”

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the reviewers of the article.

Литература

1. Корнева, Ю. С. Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла и клеточного микроокружения при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия (обзор литературы) / Ю. С. Корнева, Р. В. Украинец, А. Е. Доросевич // Опухоли женской репродуктивной системы. 2019. Т. 15, № 1. С 67–72. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-67-72
2. CD105 overexpression mediates drug-resistance in choriocarcinoma cells through BMP9/smad pathway / X. Wang, L. Zong, W. Wang [et al.] // Journal of cancer. 2020 Jan. Vol. 11, № 2. P. 272–283. DOI: 10.7150/jca.34965
3. CD105: tumor diagnosis, prognostic marker and future tumor therapeutic target / L. Li, L. Zhong, C. Tang [et al.] // Clinical and translational oncology. 2022 Aug. Vol. 24. P. 1447–1458. DOI: 10.1007/s12094-022-02792-0
4. Development of a novel vasculogenic mimicry-associated gene signature for the prognostic assessment of osteosarcoma patients / L. Yan, R. Li, D. Li [et al.] // Clinical and translational oncology. 2023 Dec. Vol. 25, № 12. P. 3501–3518. DOI: 10.1007/s12094-023-03218-1
5. Physicochemical aspects of the tumour microenvironment as drivers of vasculogenic mimicry / E. Andreucci, S. Peppicelli, J. Ruzzolini [et al.] // Cancer and metastasis reviews. 2022 Dec. Vol. 41, № 4. P. 935–951. DOI: 10.1007/s10555-022-10067-x
6. CD146 attenuation in cancer-associated fibroblasts promotes pancreatic cancer progression / B. Zheng, K. Ohuchida, Y. Chijiwa [et al.] // Molecular carcinogenesis. 2016 Nov. Vol. 55, № 11. P. 1560–1572. DOI: 10.1002/mc.22409
7. Fibroblast Subtypes Regulate Responsiveness of Luminal Breast Cancer to Estrogen / H. M. Brechbuhl, J. Finlay-Schultz, T. M. Yamamoto [et al.] // Clinical cancer research. 2017 Apr. Vol. 23, № 7. P. 1710–1721. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2851
8. Mohan, V. Emerging roles of ECM remodeling processes in cancer / V. Mohan, A. Das, I. Sagi // Seminars in cancer biology. 2020 May. Vol. 62. P. 192–200. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.004
9. Cathepsin F and Fibulin-1 as novel diagnostic biomarkers for brain metastasis of non-small cell lung cancer / S. Wei, W. Liu, M. Xu [et al.] // British journal of cancer. 2022 Jun. Vol. 126, № 12. P. 1795–1805. DOI: 10.1038/s41416-022-01744-3
10. Role of fibulin-1 gene promoter methylation in the carcinogenesis and development of tongue squamous cell carcinoma / F. Yang, J. Shi, L. Zhang [et al.] // Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2022 Apr. Vol. 133, № 4. P. 432–440. DOI: 10.1016/j.oooo.2021.10.006
11. The Impact of BMP-4 Tissue Expression on Progression and Survival in Breast Cancer / N. Camdzic, S. Kuskunovic-Vlahovljak, M. Doric [et al.] // Medical archives. 2023. Vol. 77, № 3. P. 207–212. DOI: 10.5455/medarh.2023.77.207-212
12. BMP4 induces asymmetric cell division in human glioma stem-like cells / M. Koguchi, Y. Nakahara, H. Ito [et al.] // Oncology letters. 2020 Feb. Vol. 19, № 2. P. 1247–1254. DOI: 10.3892/ol.2019.11231
13. Characteristics of vasculogenic mimicry and tumour to endothelial transdifferentiation in human glioblastoma: a systematic review / K. Maddison, N. A. Bowden, M. C. Graves, P. A. Tooney // BioMed Central cancer. 2023 Feb. Vol. 23, № 1. P. 185. DOI: 10.1186/s12885-023-10659-y
14. Vascular mimicry: Triggers, molecular interactions and in vivo models / S. L. Wechman, L. Emdad, D. Sarkar [et al.] // Advances in cancer research. 2020. Vol. 148. P. 27–67. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.06.001
15. Molecular pathways: vasculogenic mimicry in tumor cells: diagnostic and therapeutic implications / D. A. Kirschmann, E. A. Seftor, K. M. Hardy [et al.] // Clinical cancer research. 2012 May. Vol. 18, № 10. P. 2726–2732. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3237
16. Cancer-associated fibroblast classification in single-cell and spatial proteomics data / L. Cords, S. Tietscher, T. Anzeneder [et al.] // Nature communications. 2023 Jul. Vol. 14, № 1. P. 4294. DOI: 10.1038/s41467-023-39762-1
17. Kanzaki, R. Heterogeneity of cancer-associated fibroblasts: Opportunities for precision medicine / R. Kanzaki, K. Pietras // Cancer science. 2020 Aug. Vol. 111, № 8. P. 2708–2717. DOI: 10.1111/cas.14537
18. CD146+CAFs promote progression of endometrial cancer by inducing angiogenesis and vasculogenic mimicry via IL-10/JAK1/STAT3 pathway / Z. Yu, Q. Zhang, S. Wei [et al.] // Cell communication and signaling. 2024. Vol. 22. P. 170–189. DOI: 10.1186/s12964-024-01550-9
19. Kallioniemi, A. Bone morphogenetic protein 4-a fascinating

regulator of cancer cell behavior / A. Kallioniemi // Cancer genetics. 2012 Jun. Vol. 205, № 6. P. 267–277. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.05.009

20. BMP Signaling Is a Prognostic Marker in Patients With Colorectal Cancer and Associates With Frailty / S. Sawata, S. Shimizu, Y. Matsumi [et al.] // Cancer diagnosis and prognosis. 2024 Jul. Vol. 4, № 4. P. 416–423. DOI: 10.21873/

cdp.10341

21. Analysis of BMP4 and BMP7 signaling in breast cancer cells unveils time-dependent transcription patterns and highlights a common synexpression group of genes / A. Rodriguez-Martinez, E.-L. Alarmo, L. Saarinen [et al.] // BMC medical genomics. 2011 Nov. Vol. 4. P. 80–97. DOI: 10.1186/1755-8794-4-80

Поступила 12.07.2024 г.

Принята в печать 13.06.2025 г.

References

1. Korneva YuS, Ukrainets RV, Dorosevich AE. Prognostic significance of changes in the microcirculatory channel and cellular microenvironment in endometrial glandular hyperplasia and endometrial cancer (literature review). *Opukholi Zhenskoi Reproktivnoi Sistemy*. 2019;15(1):67-72. (In Russ.). doi: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-67-72
2. Wang X, Zong L, Wang W, J. Yang, Y. Xiang. CD105 overexpression mediates drug-resistance in choriocarcinoma cells through BMP9/smad pathway. *Journal of Cancer*. 2020 Jan;11(2):272-283. doi: 10.7150/jca.34965
3. Li L, Zhong L, Tang C, L. Gan, T. Mo, J. Na, et al. CD105: tumor diagnosis, prognostic marker and future tumor therapeutic target. *Clinical and Translational Oncology*. 2022 Aug;24(8):1447-1458. doi: 10.1007/s12094-022-02792-0
4. Yan L, Li R, Li D, Y. Zhu, Z. Lv, B. Wang. Development of a novel vasculogenic mimicry-associated gene signature for the prognostic assessment of osteosarcoma patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2023 Dec;25(12):3501-3518. doi: 10.1007/s12094-023-03218-1
5. Andreucci E, Peppicelli S, Ruzzolini J, Francesca Bianchini, L. Calorini. Physicochemical aspects of the tumour microenvironment as drivers of vasculogenic mimicry. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2022 Dec;41(4):935-951. doi: 10.1007/s10555-022-10067-x
6. Zheng B, Ohuchida K, Chijiwa Y, M. Zhao, Y. Mizuuchi, L. Cui, et al. CD146 attenuation in cancer-associated fibroblasts promotes pancreatic cancer progression. *Molecular Carcinogenesis*. 2016 Nov;55(11):1560-1572. doi: 10.1002/mc.22409
7. Brechbuhl HM, Finlay-Schultz J, Yamamoto TM, A. E. Gillen, D. M. Cittelly, et al. Fibroblast Subtypes Regulate Responsiveness of Luminal Breast Cancer to Estrogen. *Clinical Cancer Research*. 2017 Apr;23(7):1710-1721. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2851
8. Mohan V, Das A, Sagi I. Emerging roles of ECM remodeling processes in cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2020 May;62:192-200. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.004
9. Wei S, Liu W, Xu M, H. Qin, C. Liu, R. Zhang, et al. Cathepsin F and Fibulin-1 as novel diagnostic biomarkers for brain metastasis of non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2022 Jun;126(12):1795-1805. doi: 10.1038/s41416-022-01744-3
10. Yang F, Shi J, Zhang L, H. Wang, Y. Li. Role of fibulin-1 gene promoter methylation in the carcinogenesis and development of tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2022 Apr;133(4):432-440. doi: 10.1016/j.oooo.2021.10.006
11. Camdzic N, Kuskunovic-Vlahovljak S, Doric M, Babic M, Poparic S, Lazovic Salcin E. The Impact of BMP-4 Tissue Expression on Progression and Survival in Breast Cancer. *Medical Archives*. 2023;77(3):207-212. doi: 10.5455/medarh.2023.77.207-212
12. Koguchi M, Nakahara Y, Ito H, Wakamiya T, Yoshioka F, Ogata A, et al. BMP4 induces asymmetric cell division in human glioma stem-like cells. *Oncology Letters*. 2020 Feb;19(2):1247-1254. doi: 10.3892/ol.2019.11231
13. Maddison K, Bowden NA, Graves MC, Tooney PA. Characteristics of vasculogenic mimicry and tumour to endothelial transdifferentiation in human glioblastoma: a systematic review. *BioMed Central Cancer*. 2023 Feb 23;23(1):185. doi: 10.1186/s12885-023-10659-y
14. Wechman SL, Emdad L, Sarkar D, Das SK, Fisher PB. Vascular mimicry: Triggers, molecular interactions and in vivo models. *Advances in Cancer Research*. doi: 10.1016/bs.acr.2020.06.001
15. Kirschmann DA, Seftor EA, Hardy KM, Seftor REB, Hendrix MJC. Molecular pathways: vasculogenic mimicry in tumor cells: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Cancer Research*. 2012 May;18(10):2726-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3237
16. Cords L, Tietscher S, Anzeneder T, Langwieder C, Rees M, de Souza N, et al. Cancer-associated fibroblast classification in single-cell and spatial proteomics data. *Nature Communications*. 2023 Jul;14(1):4294. doi: 10.1038/s41467-023-39762-1
17. Kanzaki R, Pietras K. Heterogeneity of cancer-associated fibroblasts: Opportunities for precision medicine. *Cancer Science*. 2020 Aug;111(8):2708-2717. doi: 10.1111/cas.14537
18. Yu Z, Zhang Q, Wei S, Zhang Y, Zhou T, Zhang Q, et al. CD146+CAFs promote progression of endometrial cancer by inducing angiogenesis and vasculogenic mimicry via IL-10/JAK1/STAT3 pathway. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22:170-189. doi: 10.1186/s12964-024-01550-9
19. Kallioniemi A. Bone morphogenetic protein 4-a fascinating regulator of cancer cell behavior. *Cancer Genetics*. 2012 Jun;205(6):267-277. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.05.009
20. Sawata S, Shimizu S, Matsumi Y, Kono Y, Kihara K, Yamamoto M, et al. BMP Signaling Is a Prognostic Marker in Patients With Colorectal Cancer and Associates With Frailty. *Cancer Diagnosis and Prognosis*. 2024 Jul;4(4):416-423. doi: 10.21873/cdp.10341
21. Rodriguez-Martinez A, Alarmo EL, Saarinen L, Ketolainen J, Nousiainen K, Hautaniemi S, et al. Analysis of BMP4 and BMP7 signaling in breast cancer cells unveils time-dependent transcription patterns and highlights a common synexpression group of genes. *BMC Medical Genomics*. 2011 Nov;4:80. doi: 10.1186/1755-8794-4-80

Submitted 12.07.2024

Accepted 13.06.2025

Сведения об авторах:

Зиновкин Дмитрий Александрович – к.б.н., доцент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>, e-mail: zinovkin_da@gsmu.by;
Е.И. Лебедева – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>;
А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;
А.С. Бабенко Андрей Сергеевич – к.х.н., доцент, биолог клинико-диагностической лаборатории, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»», <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>;
А.Н. Купцова – врач-интерн-патологоанатом, ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», <https://orcid.org/0000-0002-1479-875X>.

Information about authors:

Dmitry A. Zinovkin – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Chair of Pathology, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>;
E.I. Lebedeva – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology and Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1309-4248>;
A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;
A.S. Babenka – Candidate of Chemical Sciences, associate professor, Clinical Diagnostic Laboratory Biologist, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>;
A.N. Kuptsova – intern, pathologist, Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, <https://orcid.org/0000-0002-1479-875X>.