

УДК 618.146-006.6-018:616.13/16:612.015.1

ФАКТОРЫ РОСТА, МАРКЕР ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА SCC И КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА В ТКАНИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ РОСТА

Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А., Никитина В.П., Спиридонова Д.А., Селезнева О.Г., Бойко К.П., Гурнак В.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»,
Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Одним из важнейших этапов развития опухоли считается ее способность индуцировать и поддерживать ангиогенез. Изучение молекулярных механизмов ангиогенеза показало, что динамический баланс, обеспечивающий формирование и развитие новых сосудов внутри опухоли, зависит от про- и антиангиогенных факторов. Целью исследования явилось изучение в ткани эндофитной и экзофитной формы рака шейки матки уровня ростовых факторов и их рецепторов, антигена плоскоклеточной карциномы и некоторых компонентов системы активации плазминогена. В ткани опухоли, ее перифокальной зоны и визуально неизменной ткани, полученной при оперативном вмешательстве 46 больных с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком шейки матки (эндофитной – $n = 22$ и экзофитной – $n = 24$ формы роста) T1b-2aN0M0 стадии процесса методом ИФА определяли уровень VEGF, VEGFR, EGF, EGFR, SCC, uPA, tPA, плазминогена и активность плазмина. В ткани опухоли шейки матки уровень VEGF при экзофитной форме роста превосходил аналогичный показатель в ткани при эндофитной – в 2,8 раза, при этом содержание VEGF-R достоверно не отличалось при различных формах роста опухоли. Уровень плазмина при эндофитной форме был в 1,4 раза выше, а плазминогена в 1,4 ниже, чем при экзофитной форме. В отличие от экзофитных форм рака шейки матки, при эндофитных была более выражена стимуляция системы активации плазминогена с участием uPA, а не tPA. Выявленные закономерности экспрессии факторов роста, обусловленные особенностями активации компонентов системы активации плазминогена, вероятно, определяют различное клиническое течение экзофитных и эндофитных злокачественных опухолей шейки матки.

Ключевые слова: ростовые факторы, маркер плоскоклеточного рака SCC, система активации плазминогена, эндофитные и экзофитные злокачественные опухоли шейки матки

GROWTH FACTORS, SCC MARKER AND COMPONENTS OF PLASMINOGEN ACTIVATION SYSTEM IN CERVICAL CANCER TISSUE IN DEPENDENCE ON THE TYPE OF GROWTH

Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Komarova E.F., Pogorelova Y.A., Nikitina V.P., Spiridonova D.A., Selezneva O.G., Boyko K.P., Gurnak V.V.

FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Tumor's ability to induce and maintain angiogenesis is considered one of the main stages of its development. Study of molecular mechanisms of angiogenesis showed that dynamic balance providing formation and development of new vessels in tumor depended on pro-and anti-angiogenic factors. The purpose of the study was to analyze levels of growth factors and their receptors, squamous cell carcinoma antigen and some components of plasminogen activation system in tissues of endophytic and exophytic types of cervical cancer. Levels of VEGF, VEGFR, EGF, EGFR, SCC, uPA, tPA, plasminogen and plasmin activity were defined by the ELISA method in tissues of tumor, its perifocal zone and in visually unchanged tissue obtained during surgery from 46 patients with histologically confirmed stage T1b-2aN0M0 squamous cell carcinoma of the cervix (endophytic – $n = 22$ and exophytic – $n = 24$ types of growth). VEGF level in tumor tissue in exophytic type of growth exceeded the index in endophytic type by 2,8 times, while VEGF-R levels did not differ significantly in different types of growth. Plasmin level was higher by 1,4 times and plasminogen level was lower by 1,4 times than the indices in exophytic type. Stimulation of plasminogen activation system including uPA but not tPA was more pronounced in endophytic forms of cervical cancer, unlike exophytic ones. The revealed regularities of expression of growth factors, conditional on characteristics of activation of components of plasminogen activation system, probably determine different clinical course of exophytic and endophytic malignant tumors of the cervix.

Keywords: growth factors, SCC marker, plasminogen activation system, endophytic and exophytic malignant tumors of the cervix

Одним из важнейших этапов развития опухоли считается ее способность индуцировать и поддерживать ангиогенез. Изучение молекулярных механизмов ангиогенеза показало, что динамический баланс, обеспечивающий формирование и развитие новых сосудов внутри опухоли, зависит от про- и антиангиогенных факторов [2, 7]. Основным активатором ангиогенеза счита-

ют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ответственный за пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также имеющий непосредственное отношение к инвазии и метастазированию опухоли [8, 9, 12]. Накоплены данные, подтверждающих участие VEGF и эпидермального фактора роста (EGF) в построении сосудистого русла, росте и прогрессии злокачественных ново-

образований. Причем взаимодействие этих лигандов с трансмембранными тирозинкиназами рецепторами рассматривают как важнейший аутокринный путь промоции опухоли [6]. Непосредственное отношение к активации факторов роста и процессам неоангиогенеза в опухоли имеет тканевая система активации плазминогена [10]. Ключевую роль в активации образования ассоциированных с опухолью протеиназ играют активаторы плазминогена [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение в ткани эндофитной и экзофитной форм рака шейки матки уровня ростовых факторов и их рецепторов, антигена плоскоклеточной карциномы и некоторых компонентов системы активации плазминогена.

Материалы и методы исследования

Были изучены ткани опухоли, ее перифокальной зоны, визуально неизменные ткани, полученные при оперативном лечении 46 больных с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком шейки матки (эндофитной – $n = 22$ и экзофитной – $n = 24$ формы роста) T_{1-2a}N₀M₀ стадии процесса. Стадирование рака шейки матки проводилось в соответствии с классификацией TNM (UICC, версия 2002 г.). Диагностика рака основывалась на результатах гистологического исследования в соответствии с отраслевыми стандартами и алгоритмами объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований в онкологии. Критерием отбора больных являлся радикально резектабельный, морфологически подтвержденный диагноз рака шейки матки.

Гистологический анализ опухоли при обоих вариантах роста, выбранных в качестве объекта исследования, плоскоклеточный рак без ороговения.

Все больные были позднего репродуктивного и перименопаузального возраста.

Тканью перифокальной зоны считали образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли. Образцы опухоли, ее перифокальной зоны и неизменной ткани были взяты во время операции и заморожены для дальнейшего хранения при температуре -70°C .

Уровень VEGF, VEGFR (BenderMedSystem, USA), EGF, EGFR (BCMDiagnostics, USA), SCC (FUJIREBIO, Швеция), плазмينا, u-PA и t-PA (Technoclone, Ав-

стрия) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем в 10% цитозольных фракциях, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА. Активность плазминогена определяли в указанных образцах спектрофотометрическим методом с помощью тест-систем (SekisuiDiagnostics, USA).

В каждом конкретном случае было получено добровольное информированное согласие больных на использование материалов для проведения научных исследований.

Данные обрабатывались при помощи пакета статистических программ «STATISTICA-6», разработанного фирмой Statsoft (USA). При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Учитывая различия в возрастном составе больных в группах с эндофитным и экзофитным раком шейки матки, мы сочли целесообразным сравнить уровень ростовых факторов, маркера плоскоклеточного рака и показателей системы активации плазминогена в визуально неизменной ткани. Необходимо отметить, что мы не обнаружили различий в уровне исследуемых показателей, связанных с возрастом.

Было установлено, что при эндофитной форме в визуально неизменной ткани содержание VEGF и VEGF-R было на 25,6 и 43,1% соответственно ниже, а их соотношение VEGF/ VEGF-R на 23,5% выше, чем в аналогичной ткани при экзофитах. Напротив, в визуально неизменной ткани эндофитов уровень EGF был на 24,8% выше, чем в экзофитах, EGF-R не имел достоверных отличий и, естественно, соотношение EGF/ EGF-R также было в 1,8 раза выше (табл. 1, 2).

Уровень SSC в визуально неизменной ткани рака шейки матки при эндофитной и экзофитной формах не имел достоверных отличий (табл. 1, 2).

Таблица 1

Уровень факторов роста, их рецепторов и антигена плоскоклеточной карциномы в тканях шейки матки при эндофитном варианте роста опухоли

Показатели	Ткань опухоли	Ткань перифокальной зоны	Визуально неизменная ткань
VEGF, пг/г тк	1184,3 ± 96,4 ^{1,3}	477,9 ± 36,5 ^{1,2,3}	167,1 ± 14,2 ³
VEGF-R, нг/г тк	32,6 ± 3,1 ¹	5,7 ± 0,5 ^{1,2,3}	4,1 ± 0,4 ³
VEGF/ VEGF-R	36,3 ± 3,5 ³	83,8 ± 7,9 ^{1,2,3}	40,8 ± 3,8 ³
EGF, пг/г тк	102,7 ± 8,3 ^{1,3}	76,3 ± 5,4 ^{2,3}	83,1 ± 7,2 ³
EGF-R, нг/г тк	176,3 ± 14,6 ¹	136,4 ± 11,8 ²	119,6 ± 13,3
EGF/ EGF-R	0,58 ± 0,06 ³	0,56 ± 0,07 ³	0,69 ± 0,07 ³
SCC, мкг/гтк	149,9 ± 10,6 ¹	76,7 ± 6,1 ^{1,2,3}	47,8 ± 5,2

Примечания: ¹ – достоверно по отношению к показателю в визуально неизменной ткани; ² – достоверно по отношению к показателю в ткани опухоли; ³ – достоверно по отношению к показателю при экзофитном росте опухоли. Уровень показателей нормирован на грамм влажной ткани.

В ткани злокачественной опухоли шейки матки уровень VEGF был резко повышен относительно соответствующих визуально неизменных тканей: при эндофитной форме роста опухоли – в 7,1 раза, при экзофитной – 14,8 раза. Очевидно, что показатель имел выраженные отличия при различных формах роста опухоли: при экзофитах уровень VEGF превосходил аналогичный показатель в ткани эндофита в 2,8 раза (табл. 1, 2).

В ткани злокачественной опухоли, вне зависимости от формы роста, содержание

растворимого рецептора VEGF-R было увеличено относительно соответствующих визуально неизменных тканей: при эндофитной форме роста опухоли в 8 раз, при экзофитной – 3,8 раза, однако не имело достоверных отличий между эндофитной и экзофитной формами роста рака шейки матки.

Наши результаты согласуются с данными ряда авторов, показавшими увеличение содержания VEGF и VEGFR в опухолях молочной железы и почки по сравнению с гистологически неизменными тканями, не связанное с возрастом больных [2, 5].

Таблица 2

Уровень факторов роста, их рецепторов и антигена плоскоклеточной карциномы в тканях шейки матки при экзофитном варианте роста опухоли

Показатели	Ткань опухоли	Ткань перифокальной зоны	Визуально неизменная ткань
VEGF, пг/г тк	3320,7 ± 216,5 ¹	265,5 ± 23,1 ²	224,6 ± 21,8
VEGF-R, нг/г тк	27,7 ± 2,4 ¹	33,4 ± 3,1 ^{1,2}	7,2 ± 0,7
VEGF/ VEGF-R	119,9 ± 10,2 ¹	7,9 ± 0,6 ^{1,2}	31,2 ± 2,9
EGF, пг/г тк	192,9 ± 17,4 ¹	53,8 ± 4,6 ²	62,5 ± 4,9
EGF-R, нг/г тк	191,4 ± 18,3 ¹	152,1 ± 12,4 ²	145,2 ± 14,2
EGF/ EGF-R	1,0 ± 0,08 ¹	0,35 ± 0,03 ²	0,4 ± 0,04
SCC, мкг/гтк	161,7 ± 13,8 ¹	37,6 ± 3,2 ²	41,3 ± 3,8

Примечания: ¹ – достоверно по отношению к показателю в визуально неизменной ткани; ² – достоверно по отношению к показателю в ткани опухоли; ³ – достоверно по отношению к показателю при экзофитном росте опухоли. Уровень показателей нормирован на грамм влажной ткани.

Соотношение VEGF/ VEGF-R в ткани экзофитной опухоли было в 3,3 раза выше, чем при эндофитной. Однако при сравнении соотношения VEGF/ VEGF-R в ткани опухоли при разной форме роста с показателями в соответствующей визуально неизменной ткани получены интересные результаты. Так, в ткани экзофитной опухоли показатель VEGF/VEGF-R превосходил аналогичные значения в соответствующей визуально неизменной ткани в 3,8 раза, тогда как при эндофитной форме роста опухоли не имел достоверных отличий (табл. 1, 2).

На наш взгляд, факт повышения уровня VEGF может определять один из важных клинических признаков экзофитной опухоли, а именно ее повышенную кровоточивость. Поскольку клетки эндотелия во вновь образованных сосудах опухоли не образуют нормального монослоя, они не могут выполнять обычную барьерную функцию эндотелия [4, 11]. Как известно, большие концентрации VEGF являются мощным фактором повышения проницаемости сосудов [13], что может обусловить аномально высокую проницаемость опухолевой сосудистой сети и ее склонности к кровоте-

чениям. С другой стороны, учитывая, что растворимый VEGF-R представляет собой ингибитор VEGF, можно предполагать, в ткани эндофитной опухоли VEGF-A – сигнальный путь ангиогенеза не активирован относительно визуально неизменной ткани, т.е. в самой опухоли не происходит повышенное образование патологических кровеносных сосудов. Напротив, в ткани экзофитной опухоли этот процесс активно протекает. С другой стороны, известно что, эндофитные опухоли шейки матки имеют обширную сеть лимфатических сосудов, что способствует местному распространению процесса по типу инфильтрации окружающих тканей. В этом можно рассмотреть индивидуальные особенности различных форм роста рака шейки матки.

Уровень EGF и EGF-R в ткани опухоли шейки матки вне зависимости от ее формы роста был повышен относительно соответствующей визуально неизменной ткани: при эндофите – на 23,6 и 47,4%, при экзофите – в 3,1 и 1,3 раза соответственно. Показатель EGF/ EGF-R в ткани эндофитной опухоли не имел достоверных отличий от значений в визуально неизменной ткани, а при экзофитной был выше в 2,3 раза.

Известно, что EGF может индуцировать процессы опухолевого ангиогенеза за счет гиперэкспрессии VEGF [9]. При ряде опухолей эпителиальной природы обнаруживается избыточная экспрессия EGFR и/или EGF, что приводит к повышенной пролиферативной активности трансформированных клеток и, как правило, ассоциируется с метастатическим фенотипом заболевания и, соответственно, коррелирует с плохим прогнозом [6].

Полученные результаты, с одной стороны, можно трактовать как участие EGF в процессе активации VEGF в ткани опухоли, особенно выраженную при экзофитной форме роста. С другой стороны, сравнение показателей EGF/EGF-R в ткани опухоли и соответствующей визуально неизменной ткани, а также последней при различных формах роста, указывает на повышенную пролиферативную активность только клеток ткани опухоли при экзофитном росте и повышенную пролиферативную активность всех исследуемых образцов при эндофитном, что подтверждается в клинике стимуляцией опухолевой инфильтрации

окружающих тканей при этой форме роста. Уровень SCC в ткани рака шейки матки при эндофитной и экзофитной формах не имел достоверных отличий и был в 3,1 и 3,9 раза выше, чем в соответствующих визуально неизменных тканях (табл. 1, 2).

Результаты изучения показателей тканевой фибринолитической системы в тканях шейки матки при различных вариантах роста злокачественной опухоли представлены в табл. 3, 4. Обнаружены некоторые различия показателей тканевой фибринолитической системы в визуально неизменной ткани при различных формах рака шейки матки. Так, уровень плазмина при эндофитной форме был в 1,4 раза выше, а плазминогена – в 1,4 ниже, чем при экзофитной форме. Еще одним отличием было различное содержание урокиназы: в визуально неизменной ткани при эндофитах этот показатель был снижен относительно значений при экзофитах в 3,8 раза, без изменения ее активности. Содержание и активность тканевого активатора плазминогена tPA не имело достоверных отличий.

Таблица 3

Показатели активности системы активации плазминогена в тканях шейки матки при эндофитном варианте роста опухоли

Показатели	Ткань опухоли	Ткань перифокальной зоны	Визуально неизменная ткань
Плазмин, нг/г тк	474,1 ± 42,53	434,7 ± 35,43	408,1 ± 37,83
Плазминоген, Pг/г тк	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,16	2,0 ± 0,143
uPA активность, ед/г тк	0,7 ± 0,051,3	0,4 ± 0,062	0,3 ± 0,04
uPA содержание, ед/г тк	42,7 ± 3,91	15,1 ± 1,31,2,3	7,4 ± 0,63
tPA активность, ед/г тк	3,8 ± 0,43	5,1 ± 0,52	4,8 ± 0,6
tPA содержание, ед/г тк	61,4 ± 4,93	50,8 ± 3,62,3	60,1 ± 5,9

Примечания: 1 – достоверно по отношению к показателю в визуально неизменной ткани; 2 – достоверно по отношению к показателю в ткани опухоли; 3 – достоверно по отношению к показателю при экзофитном росте опухоли. Уровень показателей нормирован на грамм влажной ткани.

В ткани опухоли при эндофитной форме роста уровень плазмина и плазминогена относительно визуально интактной ткани не имел достоверных отличий. При экзофитной форме роста в ткани опухоли содержание плазмина было выше, чем в соответствующей визуально неизменной ткани на 24,4%, а плазминогена, напротив, – на 28,6% ниже.

Были выявлены различия и в системе активаторов плазминогена. Так, в ткани опухоли при эндофитной форме роста относительно визуально неизменной ткани

нарастал уровень и активность uPA в 5,8 и 2,3 раза соответственно, без выраженных изменений уровня и активности tPA. Напротив, в ткани опухоли при экзофитной форме роста относительно визуально неизменной ткани нарастал уровень и активность tPA в 2,1 и 1,5 раза соответственно, без выраженных изменений активности uPA.

В ткани перифокальной зоны опухоли вне зависимости от формы ее роста изученные показатели не имели достоверных отличий от значений в визуально неизменной ткани шейки матки.

На первый взгляд, создается впечатление, что в ткани эндофитной опухоли относительно визуально неизменной ткани и ткани перифокальной зоны меняется только содержание uPA и повышена его активность. Тогда логично предположить, что именно урокиназа, без активации плазминогена и перехода его в плазмин, участвует в экспрессии фактора роста эндотелия сосудов VEGF, как описано в данных литературы [3]. А в ткани опухоли при экзофитной форме роста активация ростовых факторов

происходит через активацию плазминогена в плазмин посредством тканевого активатора. Однако если вернуться к разнице показателей в визуально неизменной ткани при обоих вариантах роста опухоли, можно предположить, что, в отличие от экзофитов, при эндофитах отмечается более выраженная стимуляция системы активации плазминогена с участием uPA, а не tPA, во всех исследуемых образцах, а именно в визуально неизменной ткани, злокачественной опухоли и ее перифокальной зоне.

Таблица 4

Показатели активности системы активации плазминогена в тканях шейки матки при экзофитном варианте роста опухоли

Показатели	Ткань опухоли	Ткань перифокальной зоны	Визуально неизменная ткань
Плазмин, нг/г тк	396,2 ± 25,61	319,8 ± 28,42	299,4 ± 23,8
Плазминоген, Рг/г тк	2,0 ± 0,21	2,9 ± 0,32	2,8 ± 0,3
uPA активность, ед/г тк	0,4 ± 0,06	0,3 ± 0,032	0,3 ± 0,04
uPA содержание, ед/г тк	43,2 ± 3,71	34,8 ± 3,22	28,4 ± 3,4
tPA активность, ед/г тк	7,2 ± 0,61	4,3 ± 0,52	4,8 ± 0,5
tPA содержание, ед/г тк	147,6 ± 12,51	77,6 ± 5,42	69,1 ± 5,3

Примечания: 1 – достоверно по отношению к показателю в визуально неизменной ткани; 2 – достоверно по отношению к показателю в ткани опухоли. Уровень показателей нормирован на грамм влажной ткани.

Таким образом, выявленные закономерности экспрессии факторов роста, обусловленные особенностями активации компонентов системы активации плазминогена, вероятно, определяют различное клиническое течение экзофитных и эндофитных злокачественных опухолей шейки матки.

Список литературы

1. Кушлинский Н.Е., Казанцева И.А., Сандыбаев М.Н. и др. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор при заболеваниях щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 3 (19). – С. 54–58.
2. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Биологические маркеры опухолей в клинике достижения, проблемы, перспективы // Молекулярная медицина. – 2008. – № 3. – С. 48–55.
3. Парфенова Е.В., Плеханова О.С., Меньшиков М.Ю., Степанова В.В., Ткачук В.А. Регуляция роста и ремоделирования кровеносных сосудов: уникальная роль урокиназы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2009. – № 95 (5). – С. 442–464.
4. Фридман М.В., Демидчик Ю.Е. Ангиогенез и рак – медико-биологическое значение, методы оценки, перспективы дальнейшего изучения // Онкологический журнал. – 2009. – № 2 (10). – С. 82–90.

5. Щербак А.М., Герштейн Е.С., Анурова О.А., Кушлинский Н.Е. Фактор роста эндотелия сосудов, его рецепторы и антиапоптотические белки BCL-2 и акт при раке молочной железы // Маммология. – 2006. – № 3. – С. 63–68.
6. Bridges A.J. The rationale and strategy used to develop a series of highly potent, irreversible, inhibitors of the epidermal growth factor receptor family of tyrosine kinase // Curr. Med. Chem. – 1999. – № 6. – P. 825–843.
7. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine // Nature. – 2005. – Vol. 438. – № 7070. – P. 932–936.
8. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // J. Clin. Oncol. – 2002. – № 20. – P. 4368–4380.
9. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med. – 2003. – № 9. – P. 669–676.
10. Kaneko T., Konno H., Baba M. et al. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer // Cancer Sci. – 2003. – № 94. – P. 43–49.
11. McDonald DM, Foss A.J.E. Endothelial cells of tumor vessels: abnormal but not absent // Cancer Metastasis Rev. – 2000. – № 19. – P. 109–20.
12. Ribatti D. History of research on tumor angiogenesis. – Netherlands, 2009. – 125 p.
13. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid // Science – 1983. – № 219. – P. 983–5.

References

1. Kushlinskij N.E., Kazanceva I.A., Sandybaev M.N. i dr. Sibirskij onkologicheskij zhurnal, 2006, no. 3 (19), pp. 54–58.
2. Kushlinskij N.E., Gershtejn E.S. Molekuljarnaja medicina, 2008, no. 3, pp. 48–55.
3. Parfenova E.V., Plehanova O.S., Men'shikov M.Ju., Stepanova V.V., Tkachuk V.A. – Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova, 2009, no. 95 (5), pp. 442–464.
4. Fridman M.V., Demidchik Ju.E. Onkologicheskij zhurnal, 2009, no. 2 (10), pp. 82–90.
5. Shherbakov A.M., Gershtejn E.S., Anurova O.A., Kushlinskij N.E. Mammologija, 2006, no. 3, pp. 63–68.
6. Bridges A.J. The rationale and strategy used to develop a series of highly potent, irreversible, inhibitors of the epidermal growth factor receptor family of tyrosine kinase // *Curr.Med. Chem.* 1999. no. 6. pp. 825–843.
7. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine // *Nature.* 2005. Vol. 438 no. 7070. pp. 932–936.
8. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // *J. Clin. Oncol.* 2002. no. 20. pp. 4368–4380.
9. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* 2003. no. 9. pp. 669–676.
10. Kaneko T., Konno H., Baba M. et al. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer // *Cancer Sci.* 2003. no. 94. pp. 43–49.
11. McDonald D.M., Foss A.J.E. Endothelial cells of tumor vessels: abnormal but not absent // *Cancer Metastasis Rev.* 2000. no. 19. pp. 109–20.
12. Rebate D. History of research on tumor angiogenesis. Netherlands 2009. 125 p.
13. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid // *Science* 1983. no. 219. pp. 983–5.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.