

УДК 577:618.146-006.6-018:616.13/16:612.015.1

DOI 10.23683/0321-3005-2017-3-2-83-89

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ РОСТА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ

© 2017 г. Т.И. Моисеенко¹, О.И. Кит¹, Е.М. Франциянц¹, И.В. Нескубина¹, Н.А. Назаралиева¹,
Ю.А. Погорелова¹, Л.Д. Ткаля¹, М.И. Верескунова¹, А.П. Меньшенина¹, Е.В. Вереникина¹

¹Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

PARAMETERS OF THE SYSTEM OF GROWTH FACTORS IN DIFFERENT GROWTH PATTERNS OF CERVICAL CANCER AND THEIR BIOLOGICAL MEANING

T.I. Moiseenko¹, O.I. Kit¹, E.M. Frantsiyants¹, I.V. Neskubina¹, N.A. Nazaralieva¹,
Yu.A. Pogorelova¹, L.D. Tkalja¹, M.I. Vereskunova¹, A.P. Menshenina¹, E.V. Verenikina¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Моисеенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, отделение опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Tatiana I. Moiseenko - Doctor of Medicine, Professor, Main Researcher, Department of Reproductive System Tumors, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Кит Олег Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Oleg I. Kit - Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member, RAS, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Elena M. Frantsiyants - Doctor of Biological Science, Professor, Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Нескубина Ирина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: neskubina.irina@mail.ru

Irina V. Neskubina - Candidate of Biological Science, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: neskubina.irina@mail.ru

Назаралиева Нелли Альбертовна – аспирант, отделение гинекологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Nelli A. Nazaralieva - Postgraduate, Department of Gynecology, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Погорелова Юлия Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Yuliya A. Pogorelova - Candidate of Biological Science, Senior Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Ткаля Людмила Дмитриевна – научный сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Ljudmila D. Tkalja - Researcher, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Верескунова Марина Ильинична – кандидат медицинских наук, врач-онколог, поликлиническое отделение, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Marina I. Vereskunova - Candidate of Medicine, Oncologist, Polyclinic Department, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Меньшенина Анна Петровна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Anna P. Menshenina - Candidate of Medicine, Leading Researcher, Department of Reproductive System Tumors, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Вереникина Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением опухолей репродуктивной системы, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, ул. 14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия, e-mail: super.gormon@ya.ru

Ekaterina V. Verenikina - Candidate of Medicine, Head of Department of Reproductive System Tumors, Rostov Research Institute of Oncology, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia, e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель – сравнительный анализ количественного содержания VEGF-A, VEGF-R₂, VEGF-D, VEGF-R₃, EGF, EGF-R и SCC в тканях шейки матки (ткань опухоли, ткань перифокальной зоны и визуально неизменная ткань) при экзофитном и эндофитном вариантах роста плоскоклеточной карциномы шейки матки.

Использовали 10%-е цитозольные фракции тканей шейки матки (опухоль, перифокальная зона, визуально неизменная ткань). Уровень ростовых факторов VEGF-A, VEGF-D, EGF и VEGF-R₂, VEGF-R₃, EGF-R, а также антиген SCC определяли методом ИФА с использованием стандартных тест-систем.

Уровень VEGF-A в ткани опухоли с эндофитным вариантом роста был значительно ниже (в 27,6 раза), чем при экзофитном росте. Уровень VEGF-D в ткани опухоли при эндофитном росте статистически значимо (на 25,3 %) превышал соответствующие величины при экзофитной форме роста. EGF в опухолевых образцах с эндофитной формой роста был снижен на 38 % по сравнению с экзофитной. Антиген плоскоклеточного рака (SCC) в ткани опухоли с эндофитным вариантом роста был ниже, чем при экзофитном росте.

Выводы. По результатам работы выявлено, что при экзофитном варианте роста в опухолевом очаге сильнее выражена активация ангиогенного сигнального пути, а при эндофитном варианте роста умеренно стимулированы как ангиогенная, так и лимфангиогенная сигнальные системы.

Ключевые слова: фактор роста, рецептор, рак шейки матки, экзофит, эндофит.

Aim - comparative analysis of levels of VEGF-A, VEGF-R₂, VEGF-D, VEGF-R₃, EGF, EGF-R and SCCA in cervical tissues (tumor, perifocal area and visually unchanged tissues) in exophytic and endophytic growth patterns of cervical squamous cell carcinoma.

10 % cytosolic fractions of cervical tissues (tumor, perifocal area and visually unchanged tissues) were studied. Levels of growth factors VEGF-A, VEGF-D, EGF and VEGF-R₂, VEGF-R₃, EGF-R, as well as SCC antigen, were determined by ELISA using standard test systems.

The VEGF-A level in tumors with endophytic growth patterns was significantly lower (by 27.6 times) than in exophytic growth. Levels of VEGF-D in tumors with endophytic growth patterns statistically significantly exceeded (by 25.3 %) the values in exophytic growth patterns. EGF was decreased by 38 % in tumor samples with endophytic growth compared to the exophytic growth patterns. SCC antigen in tumor tissues with endophytic growth pattern was lower than in exophytic growth patterns.

Conclusions. The results demonstrated that the activation of angiogenic signaling pathway was more intensive in tumor in exophytic growth patterns; both angiogenic and lymphangiogenic signaling systems were moderately stimulated in endophytic growth patterns.

Keywords: growth factor, receptor, cervical cancer, exophyte, endophyte.

Введение

Молекулярно-биологическое изучение механизмов неоплазии позволило выявить целый ряд факторов, влияющих на формирование и развитие новых сосудов внутри опухоли. Регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки являются локально продуцирующиеся ростовые факторы. Они являются основными переносчиками митогенного сигнала, способными стимулировать

или ингибировать деление и дифференцировку различных клеток. Непременным условием реализации митогенного эффекта факторов роста является их взаимодействие со специфическими рецепторами, локализующимися на клеточной мембране [1–3].

В экспериментальных и клинических исследованиях опухолевого процесса женских репродуктивных органов установлено, что наряду с половыми стероидными гормонами важными регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки

являются локально продуцирующиеся ростовые факторы [4, 5]. В настоящее время благодаря многочисленным исследованиям оценена роль ангиогенных факторов в развитии опухолевого процесса; выявлены взаимосвязи между ангиогенными факторами и стадией злокачественного процесса, что позволяет в значительной степени определить прогноз заболевания [6–8]. Вместе с тем данные о количественном содержании факторов роста и их рецепторов в опухолях с одной гистологической структурой, но макроскопически различным характером роста (эндофит и экзофит) немногочисленны и неоднозначны.

Цель исследования – сравнительный анализ количественного содержания VEGF-A, VEGF-R₂, VEGF-D, VEGF-R₃, EGF, EGF-R и SCC в тканях шейки матки (опухоли, перифокальной зоны и визуально неизменной) при экзофитном и эндофитном вариантах роста плоскоклеточной карциномы шейки матки.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных, поступивших на оперативное лечение в отделение онкогинекологии РНИОИ. Все они проходили обследование и лечение в стационаре ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России с 2013 по 2016 г.

Были изучены ткани опухоли, ее перифокальной зоны, визуально неизменные ткани, полученные при оперативном лечении 29 больных с гистологически подтвержденным плоскоклеточным неороговевающим раком шейки матки (РШМ) (эндофитная (n = 9) и экзофитная (n = 20) формы роста) на T1b-2aN0M0-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 РШМ. Гистологический анализ опухоли при обоих вариантах роста, выбранных в качестве объекта исследования, – плоскоклеточный рак без ороговения. Все больные были позднего репродуктивного и перименопаузального возраста (51,5±1,7 года). Тканью перифокальной зоны считали образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли. Образцы опухоли, ее перифокальной

зоны и визуально неизменной ткани были взяты во время операции и заморожены для дальнейшего хранения при температуре –70 °С с последующим биохимическим исследованием.

В 10%-х цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R₂ (Bender MedSystems, Австрия), VEGF-D (R&D System, США), VEGF-R₃ (eBioscience An Affimetrix Company, США), EGF (Bender MedSystems, Австрия), EGF-R (R&D System, США), TNF-α (Bender MedSystems, Австрия), SCC (Fujirebio, Швеция).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (Windows XP). Данные таблицы представлены в виде M±m. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверной при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты по изучению некоторых ростовых факторов, их рецепторов и антигена плоскоклеточной карциномы в тканях шейки матки (опухоли, перифокальной зоны и визуально неизменной) при экзофитном и эндофитном вариантах роста опухоли представлены в таблице.

При анализе уровня VEGF-A было установлено, что в ткани опухоли с эндофитным вариантом роста данный ростовой фактор был ниже в 2,9 раза, чем при экзофитном росте, т.е. отмечается активная экспрессия VEGF-A именно при экзофитной форме РШМ. В то же время статистически значимых различий в содержании эндотелиального растворимого рецептора (VEGF-R₂) в опухолевой ткани при эндофитной и экзофитной формах не выявлено. Коэффициент VEGF-A/VEGF-R₂, характеризующий эффективность процесса ангиогенеза [9], при эндофитном росте в 3,3 раза снижен по отношению к экзофитной форме.

В ткани перифокальной зоны опухоли статистически значимых различий в содержании VEGF-A между экзофитной и эндофитной формами роста не выявлено. Однако наблюдается активная экспрессия растворимого рецептора VEGF-R₂ при экзофитном варианте роста, в 5,8 раза превосходящая эндофит. Вследствие этого соотношение VEGF-A/VEGF-R₂ при экзофитной форме роста в 10,5 раза ниже, чем при эндофитной. Таким образом, в ткани перифокальной зоны опухоли на экспрессию VEGF-A форма роста опухоли шейки матки влияния не оказывает.

Уровень факторов роста, их рецепторов и антигена плоскоклеточной карциномы в тканях шейки матки при экзофитном и эндофитном вариантах роста опухоли / Levels of growth factors, their receptors and squamous cell carcinoma antigen in cervical tissues in exophytic and endophytic growth patterns

Показатель	Ткань					
	опухоли		перифокальной зоны		визуально неизменная	
	Экзофит	Эндофит	Экзофит	Эндофит	Экзофит	Эндофит
VEGF-A, пг/г тк.	3470,7±356,8	1213,3±115,6 ¹	495,5±51,2	477,9±48,1	324,6±34,1	367,1±34,8
VEGF-R ₂ , нг/г тк.	28,4±3,2	33,7±3,5	33,4±3,6	5,7±0,6 ¹	7,2±0,9	4,1±0,35 ¹
VEGF-A/VEGF-R ₂	117,8±12,5	36,0±2,9 ¹	7,9±0,8	83,2±7,6 ¹	45,0±4,3	89,5±9,2 ¹
VEGF-D, пг/г тк.	683,3±79,3	856,5±83,9 ¹	666,7±22,8	716,1±25,7 ¹	652,8±16,1	736,1±26,9 ¹
VEGF-R ₃ , нг/г тк.	0,8±0,07	0,8±0,07	0,9±0,1	0,8±0,08	1,1±0,13	1,0±0,09
EGF, пг/г тк.	199,7±21,4	123,7±11,6 ¹	85,8±8,3	76,3±6,8	81,3±7,5	89,1±8,3
EGF-R, нг/г тк.	189,3±17,6	171,5±16,2	148,1±13,6	136,4±14,1	123,2±11,9	122,6±10,7
EGF/ EGF-R	1,0±0,08	0,7±0,06 ¹	0,4±0,05	0,5±0,06	0,5±0,07	0,7±0,07 ¹
SSC, мкг/г тк.	161,7±6,8	143,9±8,2 ¹	67,6±6,5	76,9±7,3	41,3±4,6	45,8±4,8

Примечание. ¹ – достоверно по отношению к соответствующему показателю в ткани экзофита.

При этом отмечается активация растворимого VEGF-R₂ в перифокальной зоне экзофитных опухолей, что, на наш взгляд, является положительным фактом, поскольку растворимый VEGF-R₂ частично ингибирует миграцию клеток, т.е. повышение растворимого VEGF-R₂ препятствует разрастанию патологической кровеносной сети. В визуально неизменной ткани РШМ уровень VEGF-A при экзофитной и эндофитной формах не имел статистически значимых различий. Содержание водорастворимого рецептора VEGF-R₂ статистически значимо было снижено при эндофитной форме роста на 43 % относительно соответствующих визуально неизменных тканей при экзофитном росте. Вышеуказанные отклонения привели к повышению в 2 раза коэффициента VEGF-A/VEGF-R₂ при эндофитной форме роста. В целом направленность изменений повторяет ситуацию, наблюдаемую в тканях перифокальной зоны с макроскопически различными формами РШМ, только они не столь ярко выражены. Полученные данные по содержанию VEGF-A в образцах тканей (опухоли, перифокальной зоны и визуально неизменной ткани) РШМ подтверждаются литературными, где указывается, что самые высокие концентрации VEGF-A обнаружены в цитозолях опухолей [10].

Анализируя выявленные изменения в сигнальном пути VEGF-A – VEGF-R₂, происходящие в тканях шейки матки (опухоли, перифокальной зоны и визуально неизменной ткани) с экзофитным и эндофитным вариантами роста, обнаружили, что при экзофитной форме роста, даже начиная с визуально неизменных тканей, разворачивается активация растворимого рецептора VEGF-R₂, значительно возрастающая в перифокальной зоне, тем самым препятствуя реализации основных функций VEGF-A в отношении эндотелиаль-

ных клеток и кровеносных сосудов. Несмотря на высокие значения растворимого рецептора в визуально неизменной и перифокальной ткани, подавляющего потенциала данного рецептора явно недостаточно, и в результате уже в самой ткани опухоли именно с экзофитной формой происходит активация VEGF-A. Однако стоит отметить, что и при эндофитной форме данный фактор роста тоже возрастает, но это повышение существенно скромнее. Уровень рецептора VEGF-R₂ в образцах перифокальной зоны и визуально неизменной ткани статистически значимо ниже. При патологическом неоангиогенезе ключевую роль, по-видимому, играет соотношение в клетках опухоли VEGF и растворимой формы его рецептора VEGF-R [11]. Казалось бы, одна и та же опухоль, но с различной формой роста, и такие существенные различия в факторах роста и их рецепторах в окружающих тканях. Оказывается, не только разные типы опухолей могут экспрессировать разному VEGF и VEGF-R, но и в разных клетках одного типа опухолей это может происходить разному [12, 13]. Данный факт, по-видимому, может быть связан с гипоксией, которая сопровождает все стадии развития неопластического процесса, при этом гипоксические и аноксические участки располагаются в опухоли гетерогенно [14, 15].

Уровень VEGF-D, участвующего в формировании лимфатической системы в ткани опухоли при эндофитном росте, статистически значимо (на 25,3 %) превышал соответствующие величины при экзофитной форме роста. В то же время на уровень рецептора VEGF-R₃ форма роста опухоли влияния не оказывала. В визуально неизменной ткани статистически значимые изменения отмечались только для VEGF-D. В данном случае содержание изуча-

емого фактора роста в эндофитных опухолях статистически значимо, на 12,7 %, превышало соответствующие величины при экзофитной форме.

Согласно полученным результатам, лимфангиогенный фактор роста VEGF-D в образцах с различными вариантами роста плоскоклеточной карциномы шейки матки повышается непосредственно в эндофитных опухолях и в визуально неизменной ткани. При этом содержание тирозинкиназного рецептора (VEGF-R₃), отвечающего за лимфангиогенез, во всех исследуемых зонах находилось на одном уровне. Полагаем, что фактор VEGF-D, обладающий двойным действием, способен регулировать как ангиогенез через взаимодействие с рецептором VEGF-R₂, так и лимфангиогенез, взаимодействуя с рецептором VEGF-R₃ [16, 17]. Возможно, в данном случае действие VEGF-D перенаправлено через рецептор VEGF-R₂ и прерывает сигнальный путь ангиогенеза. Следовательно, экзофитный вариант роста опухоли сопровождается поддержанием ангиогенной сосудистой сети за счет гиперактивации VEGF-A, а эндофитный, напротив, – формированием лимфатической сети посредством активации VEGF-D. Однако при эндофитном росте опухоли присутствует и ангиогенная составляющая, только в значительно меньшем объеме по сравнению с экзофитной формой роста.

Эпидермальный фактор роста EGF в исследуемых опухолевых образцах с эндофитной формой роста был снижен на 38 % по сравнению с экзофитной. В ткани перифокальной зоны и визуально неизменной ткани вне зависимости от формы роста опухоли содержание растворимого EGF не менялось. Статистически значимых различий в уровне EGF-R во всех исследуемых тканях (опухоли, перифокальной зоны, визуально неизменной) вне зависимости от ее формы роста не обнаружено. Показатель EGF/EGF-R в ткани перифокальной зоны с эндофитной формой не имел статистически значимых различий относительно экзофитной, при этом в опухолевом очаге он был ниже на 30 %, а в визуально неизменной ткани – выше на 40 %.

Полученные данные свидетельствуют о нарушении сигнальной системы EGF – EGF-R, причем более существенные «неисправности» клеточной сигнальной сети отмечаются в опухолевом очаге при экзофитном варианте роста опухоли. Известно, что EGF отвечает за клеточный рост и деление клеток эпителиального покрова с помощью эпидермального рецептора EGF-R, причем в присутствии EGF это деление происходит значительно быстрее [18, 19]. Учитывая тот факт, что EGF является одним из стимулов, активизирующих VEGF, тем самым опосредованно влияющих на опухоле-

вую прогрессию [20, 21], и благодаря выявленным взаимодействиям VEGF-зависимых регуляторных сигналов отмечаем совокупный ответ исследованных сигнальных систем.

Выявленные изменения в сигнальном пути EGF – EGF-R согласуются с данными ряда авторов, показавшими, что увеличение и нарушение функциональной активности EGF и EGF-R обуславливают более 70 % всех злокачественных опухолей [22, 23].

Уровень антигена плоскоклеточного рака (SCC) в ткани опухоли с эндофитным вариантом роста был статистически значимо ниже на 11 %, чем при экзофитном. Во всех остальных тканях (перифокальная зона, визуально неизменная ткань) с экзофитной и эндофитной формами роста статистически значимых изменений не обнаружено. Поскольку участие SCC в процессах клеточной адгезии доказано [24, 25], то, согласно полученным результатам, можно предположить, что при экзофитном варианте роста опухолевые клетки обладают большей мобильностью за счет более высокого уровня SCC, способствующего ослаблению контактов между клетками эндотелия и внешним матриксом.

Выводы

Выявленные закономерности экспрессии факторов роста в зависимости от макроскопической формы роста опухоли при РШМ позволяют утверждать, что при экзофитном варианте роста в опухолевом очаге сильнее выражена активация неоангиогенеза, причем именно ангиогенная составляющая, а при эндофитном варианте роста умеренно стимулированы как ангиогенный, так и лимфангиогенный сигнальные пути. Клинически выявленные закономерности подтверждают более выраженную способность эндофитных опухолей к местнораспространенному росту и миграции клеток плоскоклеточной карциномы по лимфатическим сосудам с формированием регионарных метастазов в лимфатические узлы. В перифокальной зоне экзофита срабатывают механизмы торможения, более того, их начальная активация отмечается уже в визуально неизменной ткани, чего не наблюдается при эндофите.

Литература

1. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth // Eur Cytokine Netw. 2009. Vol. 20(4). P. 158–163.
2. Нефедова Н.А., Давыдова С.Ю. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе

// Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 29–32.

3. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф., Козлова Л.С., Таварян И.С., Аверкин М.А., Черярина Н.Д. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2015. № 2 (114). С. 40–45.

4. Li W., He M., Zeng J.F., Xia J.T., Chen L.Z., Chen Y., Liu J.X. Expression of MIF, VEGF and p16 proteins and their correlation with clinicopathological features in cervical cancer // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2008. Vol. 30(7). P. 511–514.

5. Franc M., Kachel-Flis A., Michalski B., Fila-Daniłow A., Mazurek U., Michalski M., Michalska A., Kuczerawy I., Skrzypulec-Plinta V. Lymphangiogenesis in cervical cancer evaluated by expression of the VEGF-C gene in clinical stage IB-IIIB // Prz Menopauzalny. 2015. Vol. 14 (2). P. 112–117.

6. Карамышева А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии // Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. 574 с.

7. Fujii T., Sutoh T., Morita H., Yajima R., Yamaguchi S., Tsutsumi S., Asao T., Kuwano H. Vascular invasion, but not lymphatic invasion, of the primary tumor is a strong prognostic factor in patients with colorectal cancer // Anticancer Research. 2014. Vol. 34. P. 47–51.

8. Wang L., Liu X., Wang H. Correlation of the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors with microvessel density in ovarian cancer // Oncology Letters. 2013. Vol. 6. P. 175–180.

9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс // Эксперим. и клин. урология. 2015. № 1. С. 20–23.

10. Kut C., Mac Gabhann F., Popel A. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer // Br. J. Cancer // 2007. Vol. 97. P. 978–985.

11. Artini P.G., Ruggiero M., Monteleone P., Carpi A., Cristello F., Cela V., Genazzani A.R. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in benign and malignant ovarian tumors // Pharmacother. 2008. Vol. 62. P. 373–377.

12. Spannuth W.A., Nick A.M., Jennings N.B., Armaiz-Pena G.N., Mangala L.S., Danes C.G., Lin Y.G., Merritt W.M., Thaker P.H., Kamat A.A., Han L.Y., Tonra J.R., Coleman R.L., Ellis L.M., Sood A.K. Functional significance of VEGFR-2 on ovarian cancer cells // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124. P. 1045–1053.

13. Кушлинский Д.Н., Терешкина И.В., Дегтярь В.Г., Лактионов К.П., Адамян Л.В. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы при раке яичников // Молекулярная медицина. 2013. № 1. С. 3–11.

14. Svensson R., Shaw R. Tumour friend or foe // Nature. 2012. Vol. 485. P. 590–591.

15. Панов А.В., Рагинов И.С., Бурмистров М.В., Бердников А.В., Миндубаев Э.Ю., Манненков П.М., Габитова С.Е. Гипоксия опухолей // Поволжский онкол. вестн. 2013. № 1. С. 19–22.

16. Ferrara N., Gerber H.P. The biology of VEGF and its receptors // J. LeCouter Nat. Med. 2003. Vol. 9 (6). P. 669–676.

17. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis // Exc. 2005. Vol. 94. P. 209–231.

18. Hynes N.S., Lane H.A. ErbB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors // Nat. Rev. Cancer. 2005. Vol. 5. P. 345.

19. Harris R.C., Chung E., Coffey R.J. EGF receptor ligands // Experimental Cell Research. 2003. Vol. 284. P. 2–13.

20. McCarty M.F., Block K.I. Multifocal angiostatic therapy: an update // Int. Cancer Ther. 2005. Vol. 4 (4). P. 301–314.

21. Singh R.P., Agarwal R. Mechanisms of action of novel agents for prostate cancer chemoprevention // Endocrine-Related Cancer. 2006. Vol. 13 (3). P. 751–778.

22. Almhanna K., Meredith K.L., Hoffe S.E., Shridhar R., Coppola D. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 in esophageal cancer // Cancer Control. 2013. Vol. 20 (2). P. 111–116.

23. Carpenter G. Employment of epidermal growth factor receptor in growth factor-independent signaling pathways // J. Cell Biology. 1999. Vol. 146. P. 697–702.

24. Davelaar E.M., van de Lande J., von Mensdorff-Pouilly S. A combination of serum tumor markers identifies high-risk patients with early-stage squamous cervical cancer // Tumour. Biol. 2008. Vol. 29 (1). P. 9–17.

25. Батурина И.Л., Орнер И.Ю., Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Жаров А.В., Никушкина К.В. Сопоставление показателей Т-клеточного звена иммунитета и содержания антигена плоскоклеточной карциномы в сыворотке крови у пациенток с метастатическими формами рака шейки матки // Медицинская иммунология. 2010. № 12 (4–5). С. 387–392.

References

1. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur. Cytokine Netw.* 2009, vol. 20 (4), pp. 158–163.

2. Nefedova N.A., Davydova S.Yu. Rol' sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta (VEGF) i gipoksiya-indutsibel'nogo faktora (HIF) v opukholevom angiogeneze [The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia-inducible factor (HIF) in tumor angiogenesis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015, No. 3, pp. 29–32.

3. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Komarova E.F., Kozlova L.S., Tavaryan I.S., Averkina M.A., Cheryarina N.D. Izmeneniya markerov proliferatsii, neoangiogeneza i sistemy aktivatsii plazminogena v tkani rakha pryamoi kishki [Changes in proliferation markers, neoangiogenesis and the system of plasminogen activation in rectal cancer tissue]. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya.* 2015, No. 2 (114), pp. 40–45.

4. Li W., He M., Zeng J.F., Xia J.T., Chen L.Z., Chen Y., Liu J.X. Expression of MIF, VEGF and p16 proteins and their correlation with clinicopathological features in cervical cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2008, vol. 30 (7), pp. 511–514.

5. Franc M., Kachel-Flis A., Michalski B., Fila-Daniłow A., Mazurek U., Michalski M., Michalska A., Kuczerawy I., Skrzypulec-Plinta V. Lymphangiogenesis in cervical cancer evaluated by expression of the VEGF-C gene in clinical stage IB-IIIB. *Prz Menopauzalny.* 2015, vol. 14 (2), pp. 112–117.

6. Karamysheva A.F. [Angiogenesis of the tumor: mechanisms, new approaches to therapy]. *Kantserogenez [Carcinogenesis]*. Ed. D.G. Zaridze. Moscow: Meditsina, 2004, 574 p.

7. Fujii T., Sutoh T., Morita H., Yajima R., Yamaguchi S., Tsutsumi S., Asao T., Kuwano H. Vascular invasion, but not lymphatic invasion, of the primary tumor is a strong prognostic

factor in patients with colorectal cancer. *Anticancer Research*. 2014, vol. 34, pp. 47-51.

8. Wang L., Liu X., Wang H. Correlation of the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors with microvessel density in ovarian cancer. *Oncology Letters*. 2013, vol. 6, pp. 175-180.
9. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Shevchenko A.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Ekspressiya markerov neoangiogeneza i fibrinoliticheskoi sistemy v dinamike eksperimental'noi ishemii pochki u krysa [Expression of markers of neoangiogenesis and fibrinolytic system in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats]. *Eksperim. i klin. urologiya*. 2015, No. 1, pp. 20-23.
10. Kut C., Mac Gabhann F., Popel A. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br. J. Cancer*. 2007, vol. 97, pp. 978-985.
11. Artini P.G., Ruggiero M., Monteleone P., Carpi A., Cristello F., Cela V., Genazzani A.R. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in benign and malignant ovarian tumors. *Pharmacother*. 2008, vol. 62, pp. 373-377.
12. Spannuth W.A., Nick A.M., Jennings N.B., Armaiz-Pena G.N., Mangala L.S., Danes C.G., Lin Y.G., Merritt W.M., Thaker P.H., Kamat A.A., Han L.Y., Tonra J.R., Coleman R.L., Ellis L.M., Sood A.K. Functional significance of VEGFR-2 on ovarian cancer cells. *Int. J. Cancer*. 2009, vol. 124, pp. 1045-1053.
13. Kushlinskii D.N., Tereshkina I.V., Degtyar' V.G., Laktionov K.P., Adamyan L.V. Faktor rosta endoteliya sosudov i ego retseptory pri ruke yaichnikov [The growth factor of the vascular endothelium and its receptors in ovarian cancer]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013, No. 1, pp. 3-11.
14. Svensson R., Shaw R. Tumour friend or foe. *Nature*. 2012, vol. 485, pp. 590-591.
15. Panov A.V., Raginov I.S., Burmistrov M.V., Berdnikov A.V., Mindubaev E.Yu., Mannenkov P.M., Gabitova S.E. Gipoksiya opukholei [Hypoxia of tumors]. *Povolzhskii onkol. vestn*. 2013, No. 1, pp. 19-22.
16. Ferrara N., Gerber H.P. The biology of VEGF and its receptors. *J. LeCouter Nat. Med.* 2003, vol. 9 (6), pp. 669-676.
17. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. *Exc.* 2005, vol. 94, pp. 209-231.
18. Hynes N.S., Lane H.A. ErbB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat. Rev. Cancer*. 2005, vol. 5, p. 345.
19. Harris R.C., Chung E., Coffey R.J. EGF receptor ligands. *Experimental Cell. Research*. 2003, vol. 284, pp. 2-13.
20. McCarty M.F., Block K.I. Multifocal angiostatic therapy: an update. *Int. Cancer Ther.* 2005, vol. 4 (4), pp. 301-314.
21. Singh R.P., Agarwal R. Mechanisms of action of novel agents for prostate cancer chemoprevention. *Endocrine-Related Cancer*. 2006, vol. 13 (3), pp. 751-778.
22. Almhanna K., Meredith K.L., Hoffer S.E., Shridhar R., Coppola D. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 in esophageal cancer. *Cancer Control*. 2013, vol. 20 (2), pp. 111-116.
23. Carpenter G. Employment of epidermal growth factor receptor in growth factor-independent signaling pathways. *J. Cell Biology*. 1999, vol. 146, pp. 697-702.
24. Davelaar E.M., van de Lande J., von Mensdorff-Pouilly S. A combination of serum tumor markers identifies highrisk patients with early-stage squamous cervical cancer. *Tumour. Biol.* 2008, vol. 29 (1), pp. 9-17.
25. Baturina I.L., Orner I.Yu., Abramovskikh O.S., Telesheva L.F., Zharov A.V., Nikushkina K.V. Sopotavlenie pokazatelei T-kletchnogo zvena immuniteta i sodержaniya antigena ploskokletchnoi kartsinomy v syvorotke krovi u patsientok s mestnorasprostranennymi formami raka sheiki matki [Comparison of T-cell immunity and antigen content of squamous cell carcinoma in serum in patients with locally advanced forms of cervical cancer]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010, No. 12 (4-5), pp. 387-392.