

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ПРОЦЕССЕ АНГИОГЕНЕЗА (ЛЕКЦИЯ)

М. В. Мнихович¹, Д. Гершзон², М. Брикман², Я. Давидзон², А. А. Гаврилюк³,
Л. В. Фомина³, Ю. И. Гуминский³, С. В. Вернигородский³, В. Г. Мигляс⁴
¹ФГБУ “Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН”,
г. Москва, Россия
²Научно-исследовательский центр биологии развития и исследования рака
Медицинского факультета Тель-Авивского университета, Тель-Авив,
Рамат-Авив, Израиль
³Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
г. Винница, Украина
⁴Медицинский факультет Ужгородского национального университета,
г. Ужгород, Украина

На основании обширного литературного материала, посвященного изучению морфогенетических механизмов клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза, авторы детально рассматривают значение многочисленных активаторов и ингибиторов, обладающих различной направленностью в регуляции развития кровеносных сосудов. Кроме этого в лекции авторами проводится подробный анализ роли ангиогенеза в реализации физиологических процессов, формировании злокачественных новообразований, в механизмах регенерации рассматривается разработка мероприятий направленных на выявление маркеров стадий ангиогенеза, опухолевого процесса, развитие методов ангиогенной и антиангиогенной терапии.

Ключевые слова: ангиогенез, клеточные взаимодействия.

© The Authors, 2012

M. V. Mnikhovich, D. Gershzon, M. Brikman, Ya. Davidzon, A. A. Gavrilyuk, L. V. Fomina, Yu. I. Guminskiy, S. V. Vernigorodskiy, V. G. Miglyas

Morphogenetic Mechanisms of Cellular Interaction in Angiogenesis

On the basis of an extensive literature data, devoted to the study of morphogenetic mechanisms of cellular interactions in angiogenesis, author describes in details the value of the multiple activators and inhibitors, having different orientation in blood vessels development. In addition to lection authors conduct a detailed analysis of the role of angiogenesis in implementation of physiological processes, the formation of cancer, the mechanisms of regeneration seen the development of measures aimed at identifying markers of stages of angiogenesis, tumor, the elaboration of angiogenic and antiangiogenic therapy.

Keywords: angiogenesis, cellular interactions.

Особое место в ангиологии занимает проблема образования кровеносных сосудов. Она находит свое отражение в понятии ангиогенеза. Ангиогенез соотносится с развитием сосудов путем врастания из уже сформированных сосудов, как в процессе эмбрионального развития, так и при заживлении ран, инкапсуляции инородных тел, росте опухолей, а также с трансформацией сосудов при необходимости окольных путей кровотока или в случае пересадки органов [6, 9, 15, 20, 74].

В норме в организме процессы образования новых кровеносных сосудов в тканях органов – ангиогенез – развиваются с умеренной интенсивностью. При некоторых патологических состояниях: регенерации поврежденных тканей, ликвидации очагов воспаления, канализации тромбов, образовании рубца, при некоторых процессах востановления, росте и

развитии организма они интенсивно активизируются. Необходимость неоангиогенеза возникает при созревании в яичнике фолликула и желтого тела, для нормального роста тканей в пре- и постнатальном онтогенезе, пролиферации эндометрия, реституции тканей [24]. Установлено, что вырабатываемые эндотелиальными клетками цитокины стимулируют, кроме пролиферации и миграции самих эндотелиоцитов, но и пролиферацию опухолевых клеток. Некоторые авторы полагают, что факторы активирующие рост опухоли (ауто- и паракринные), вырабатывает сама опухоль [10, 21, 29, 31, 54].

Процессы неоваскуляризации находятся под контролем индукторов и ингибиторов васкуляризации (табл. 1). В норме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами.

Индукторы и ингибиторы ангиогенеза

Индукторы ангиогенеза	Ингибиторы ангиогенеза
NO	ФНО α
PlGF	ИФН α, β, γ
SPARC	ТФР β
VEGF	2- Метоксиэстрадиол
Ангиогенин	Витамин D
ГСПГ	Ретиноиды
ИЛ-6	Простатспецифический антиген
ИЛ-8	Ангиостатин
Интегрины	Эндостатин
ИПФР-1	Ангатромбин, фрагмент III
ИПФР-2	Декорин
Коллаген	Ингибитор роста эндотелия сосудов (VEGI)
Ламинин	Растворимый рецептор VEGF
MMP-2 и -9	TIMP
Перлекан	PAI
Простагландины	Ангиопоэтин
РА	Гепарин
PECAM-1	ИЛ-12
ТФР α	ИНФ-индуцибельный белок IP-10
ТФР β	ИЛ-4
ФАТ	Тромбоспондин-2
Фибронектин	ИЛ-1
ФНО α	Тромбоспондин-1
ФРФ	ADAMTS-1
Энтактин	Тромбоцитарный фактор 4
ЭФР	16 kDa-фрагмент пролактина

Обозначения: ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ФРФ – фактор роста фибробластов; ФНО – фактор некроза опухолей; ТФР – трансформирующий фактор роста; ГСПГ – гепарансульфат протеогликан; MMP – матриксные металлопротеиназы; TIMP – тканевые ингибиторы MMP; PA – активатор плазминогена; PAI – ингибитор PA; ФАТ – фактор активации тромбоцитов; NO – оксид азота; ЭФР – эпидермальный фактор роста; ИПФР – инсулиноподобный фактор роста; SPARC – компонент внеклеточного матрикса; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PlGF – плацентарный фактор роста; ADAMTS – протеаза с мотивом тромбоспондина.

В результате во взрослом организме процесс ангиогенеза подавлен и только 0.01% эндотелиальных клеток способны к делению. Уменьшение синтеза ингибиторов или увеличение секреции индукторов приводит к стимуляции ангиогенеза. Наиболее яркими примерами патологических состояний, связанных с нарушением ангиогенеза, являются атеросклероз, язвенная болезнь желудка и некоторые аутоиммунные заболевания [29, 23, 30, 41, 77].

Знания о медиаторах, контролирующих процессы ангиогенеза, способствуют выяснению механизмов развития сосудов и разработке способов воздействия на них при заболеваниях, сопровождающихся неоангиогенезом, в частности

при опухолевом росте [5, 35, 39, 44, 63, 76].

Процесс ангиогенеза можно условно разделить на несколько этапов:

- дилатация сосудов и повышение их проницаемости;
- констрикция эндотелиальных клеток и уменьшение плотности межклеточных контактов;
- разрушение базальной мембраны некоторыми протеазами, включая PA, MMPs;
- миграция эндотелиальных клеток через разрушенную базальную мембрану в паренхиму под действием ангиогенных факторов;
- пролиферация мигрирующих эндотелиальных клеток;

- формирование новых незрелых капиллярных петель.

Исследования последних лет установили, что ангиогенез, наблюдающийся в физиологических условиях (физиологический ангиогенез) представляет собой адаптационный ответ организма на дефицит кислорода, который возникает при гипоксии или острой гипогликемии. Нетрудно представить себе, что такой подход обусловлен тем, что фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) – кислородрегулирующий белок. Механизмы регуляции его образования сравниваются с другими кислород – и глюкозорегулирующими белками. В условиях дефицита кислорода каждая клетка организма для оптимального аэробного обмена веществ, в крайнем случае, должна находиться в пределах минимального размера радиуса диффузии метаболитов через стенку капилляра [1, 7, 13, 25, 72].

Процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, приводящие к формированию кровеносных капилляров, тесно связаны с взаимодействием эндотелия с клетками соединительной ткани и внеклеточным матриксом [3, 12, 32, 61]. Помимо растворимых медиаторов межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, включающих полипептидные факторы роста, цитокины и протеолитические ферменты, важную роль в ангиогенезе играют молекулы клеточной адгезии, экспрессированные на поверхности эндотелиальных клеток: интегрины, селектины, суперсемейство иммуноглобулинов и кадгерина [15, 26, 40]. Таким образом, эндотелиальные клетки формируют основные функциональные элементы, участвующие в ангиогенезе, в том числе и при опухолевом росте [44, 56, 64, 67].

ФРФ и ТФРβ – наиболее изученные факторы, модулирующие рост сосудов при их новообразовании: эндотелиальные клетки синтезируют как ФРФ-2, так и ТФРβ. ФРФ (как кислый, так и основной) являются потенциальными митогенами, в то время как ТФРβ (в первую очередь ТФРβ-1) – сильным ингибитором пролиферации эндотелиальных клеток *in vitro*, но он способен так же индуцировать ангиогенез *in vivo* [14, 16, 48]. Полагают, что ФРФ стимулирует ангиогенез, непосредственно воздействуя на эндотелиальные клетки, в то время как ТФРβ оказывает

опосредованное не прямое влияние, “побуждая” другие клеточные типы к выделению факторов, стимулирующих эндотелиальные клетки [11, 17, 40]. ФРФ не имеет сигнальной последовательности и, следовательно, не обнаруживается в растворимой форме во ВКМ. ТФРβ, обладающий сигнальной последовательностью, обычно секретируется в латентной форме. Как же происходит взаимодействие этих факторов? Полагают, что ФРФ может выделяться из клеток в результате их повреждения [42, 46]. Свободный ФРФ способен индуцировать рост новых сосудов, новообразование сосудов нередко происходит в условиях повреждения клеток и тканей. Примером могут служить процесс заживления раны, развитие кровеносных коллатералей при инфаркте миокарда, васкуляризация, связанная с диабетической ретинопатией. Однако в одних условиях рост сосудов протекает “нормально”, а в других, например, при псориазе или пролиферативной ретинопатии, наблюдают их избыточный рост [45, 48, 70].

В чем же причина избыточного роста? На модели совместного культивирования эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла и перicyтов [53, 58] обнаружили, что такое культивирование приводит к торможению роста эндотелиальных клеток с помощью активации ТФРβ. Активация этого фактора роста зависит от контакта между двумя клеточными типами и инициируется с помощью плазмина [58]. Таким образом, можно сделать вывод, что рост сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами (ФРФ) и ингибиторами (ТФРβ) [71].

Ангиогенез может быть индуцирован процессами повышения концентрации стимуляторов и снижения содержания ингибиторов или комбинацией того и другого процессов [14, 78]. Другие члены семейства ФРФ, например, протоонкоген *int-2* (ФРФ-3), свободно секретируемые в эмбриогенезе, могут служить инициаторами ангиогенеза в процессе развития [15, 36]. При заживлении раны локальное увеличение содержания ФРФ или других митогенов происходит за счет продукции этих факторов тромбоцитами, макрофагами и/или повреждения ткани, что может служить мощным стимулом для роста новых сосудов. Во всех этих случаях для инициации роста сосудов усиление сти-

муляции должно превышать ингибирующее действие других факторов. В то же время установлено увеличение числа “активированных” перicyтов в тканях, связанных с ангиогенезом (грануляционная ткань заживающей раны) [16]. Большое количество перicyтов может обусловить местное увеличение концентрации активированного ТФРβ, повышение уровня таких митогенов, как ФРФ и ТцФР. В результате этого происходит извращение ингибирующего эффекта ТФРβ, что в свою очередь может привести к стимуляции ангиогенеза. Такая селективная потеря ингибирующего действия ТФРβ вызывает избыточный рост сосудов (например, при диабетической ретинопатии). Супрессия новообразования сосудов должна сопровождаться либо уменьшением местной концентрации стимуляторов, либо повышением уровня ингибиторов, либо тем и другим [16, 69].

Помимо факторов семейства ФРФ, ряд других факторов обладает выраженным ангиогенным свойством. В первую очередь это 2 фактора семейства ТцФР [56].

Первый – VEGF – стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток *in vitro* и проявляет ангиогенную активность *in vivo* [45, 57]. VEGF – гомодимерный, интенсивно гликозилированный белок, митогенный только для эндотелиальных клеток. Его рецепторы экспрессируются на эндотелиальных клетках-мишенях в близлежащих кровеносных сосудах [27, 66].

В результате альтернативного сплайсинга образуется 4 варианта молекул VEGF: 2 молекулы содержат по 121 и 165 аминокислотных остатков аминокислот (короткие формы) и 2 молекулы включают по 189 и 210 аминокислотных остатков (длинные формы).

Короткие формы VEGF секретируются в виде свободных белков, а длинные связываются с ГСПГ на поверхности клеток или во внеклеточном матриксе. VEGF действует синергично с ФРФ-2, усиливая и поддерживая митогенную активность эндотелиальных клеток. Полагают, что VEGF является одним из ключевых факторов ангиогенеза [73, 78].

По данным ряда авторов, VEGF функционирует в динамическом сочетании с цитокинами, их растворимыми рецепторами и антагонистами – протеолитическими ферментами, регулируемыми

их освобождение из внеклеточного матрикса [2, 14, 25, 49].

Несколько аналогичных индукторов ангиогенеза составляют семейство VEGF, состоящее из 4 вариантов названной молекулы, которые выполняют различные функции. VEGF-A повышает сосудистую проницаемость и способствует ангиогенезу.

Некоторые авторы полагают, что VEGF-B участвует в регуляции деградации ВКФ, клеточной адгезии и миграции в то же время факторов VEGF-C, VEGF-D принимает участие главным образом в лимфоангиогенезе. Индуктор ангиогенеза PlGF в большом количестве выделяется трофобластом, видоизменяя развитие сосудистой сети плаценты. Связывание VEGF с рецептором VEGFR-2 ведет к активации каскада различных сигнальных путей. Примеры двух из них изображены на рисунке. Такое взаимодействие приводит к включению генов, вовлекаемых в опосредование процессов пролиферации и миграции клеток эндотелия, и обеспечивает клеточное выживание, а также сосудистую проницаемость.

Так, связывание VEGF с рецептором VEGFR-2 приводит к димеризации рецептора, за которым следует активация PLC-РКС-Raf-MEK-митогенактивированной протеин киназы (МАРК) и последующая инициация синтеза ДНК и роста клеток, тогда как активация фосфатидилинозитол 3'-киназа(PI3K)-Akt пути приводит к увеличению роста эндотелиальных клеток. Активация гена Src может повлечь изменения актина цитоскелета и индуцировать миграцию клеток. Рецепторы VEGF локализованы на поверхности клеток эндотелия, однако, могут присутствовать также и внутриклеточные (“интраклеточные”) VEGF-сигнальные рецепторы (VEGFR-2). Они вовлекаются в процессы обеспечения выживания эндотелиальных клеток. Детальная структура внутриклеточного VEGFR-2 до сих пор неизвестна, но на рисунке он показан как полноразмерный рецептор, который в норме прикреплен к поверхности клетки. Связывание VEGF-C с VEGFR-3 опосредует лимфангиогенез. VEGF может присоединяться к рецепторам нейропилина (NRP), которые могут действовать как корецепторы с VEGFR-2 и осуществлять регуляцию ангиогенеза [8, 11, 45].

Кроме основных индукторов ангиогенеза типа VEGF, о которых упоминалось

выше, у человека под влиянием мРНК-зависимого чередования протеинов (альтернативного сплайсинга мРНК) образуются 4 изоформы VEGF-A, VEGF121, VEGF165, VEGF189 и VEGF206, они существенно изменяются размером молекулы и уровнем биодоступности, но характеризуются сходной биологической [14, 27]. VEGF165 (наиболее распространенная и значимая изоформа), и VEGF121 способны к диффузии во внеклеточном матриксе находятся более крупные изоформы. В таком состоянии они находятся до тех пор, когда они под действием протеолитических ферментов плазмينا или ММП-9 высвобождаются из ВКМ. В результате в процессе роста и перестройки тканей повышаются местные концентрации VEGF-A активируется ангиогенез в некоторых опухолях и до момента присоединения к сосудам перицитов происходит стабилизация эндотелиальных клеток в новообразованных кровеносных сосудах. При отсутствии перицитовнеоангиогенез завист исключительно от VEGF-A, который препятствует апоптозу эндотелиальных клеток и незрелых сосудов [19, 33, 49].

Структурно близкие между собой белки являются лигандами семейства ре-

цепторов VEGF. Один из членов семейства таких белков – VEGF оказывает влияние на развитие новых кровеносных сосудов, жизнеспособность незрелых кровеносных сосудов. Он активирует два близких по строению мембранных тирозинкиназных рецептора (VEGFR1 и VEGFR2) предварительно связываясь с ними. Считается, что эти рецепторы образуются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. Сигнальный каскад, который активирует рост эндотелиальных клеток сосуда, способствует сохранению их структурно-функциональных характеристик, в том числе и способность к [73, 78]. Выполняя разнообразие функции: вазоконстрикции, вазодилатации, представление антигенов, эндотелиоциты входят в состав внутренней оболочки всех кровеносных сосудов: артерий, вен, сосудов микроциркуляторного русла. На основании вышеизложенных молекулярных механизмов ангиогенеза можно безошибочно заключить, что VEGF, стимулируя развитие эндотелиальных клеток, представляет собой центральный фактор в развитии ангиогенеза (табл. 2).

Таблица 2

Рецепторная специфичность лигандов VEGF и их биологические эффекты

Лиганд	Рецептор	Функция
VEGF (VEGF-A)	Рецепторы-1, -2, VEGFR, нейропилин-1	Ангиогенез, сосудистая поддержка
VEGF-B	VEGFR-1	Не известна
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3	Лимфангиогенез
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3	Лимфангиогенез
VEGF-E (вирусный фактор)	VEGFR-2	Ангиогенез
Плацентарный фактор роста	VEGFR-1, нейропилин-1	Ангиогенез, воспаление

VEGF имеет чрезвычайно важное значение в процессе формирования сосудистой системы в эмбриональном и раннем постнатальном периоде развития. На более поздних стадиях постнатального онтогенеза физиологическая активность VEGF ограничена. В экспериментах на мышах были получены следующие результаты: повреждение одной или двух аллелей гена VEGF, приводит к гибели эмбриона; инактивация VEGF в период раннего постнатального развития так же сопровождается у мышей летальным исходом; Повреждение VEGF у взрослых мышей не сопровождается какими-либо заметными аномалиями [24, 47, 59].

Особенно следует отметить влияние VEGF на незрелые сосуды, существующие преимущественно на этапе развития, а у взрослых обнаруживаются при некоторых патологических состояниях, таких как заживление ран, онкологических заболеваний. Эндотелиальные клетки таких незрелых кровеносных сосудов при отсутствии ростовых сигналов подвергаются апоптозу. Тем не менее, эндотелиальные клетки в незрелых кровеносных сосудах сохраняют свою жизнеспособность, так как клеточной гибели препятствует образующийся фактор VEGF, обладающий ростовыми свойствами для эндотелиоцитов, названных выше незрелых кровенос-

ных сосудов. В отличие от этого, эндотелиоциты зрелых кровеносных сосудов взрослого не будут подвергаться патологическим изменениям при подавлении активности VEGF или отсутствии самого фактора [49, 52].

Другой ангиогенный фактор – плацентарный ростовой фактор (PLGF) существует в виде 2 форм (P1GF-1 и -2), образующихся также в результате альтернативного сплайсинга. Полагают, что P1GF является аутокринным фактором для эндотелиальных клеток [8, 10].

ФРГ стимулирует пролиферацию и подвижность многих клеток, действуя через тирозинзависимый рецептор c-met, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток. Связываясь с этим рецептором, ФРГ стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток.

Ангиогенин не является митогеном для эндотелиальных клеток, но способен усиливать первичные митогенные стимулы при развитии опухолей. Ангиогенин – член семейства RISBASE (рибонуклеаз со специальным биологическим действием) не обладает в отличие от других RISBASE цитотоксической активностью. Миграция эндотелиальных клеток в процессе ангиогенеза сопровождается на первоначальном этапе разрушением базальной мембраны протеазами эндотелиальных клеток. Ангиогенин способствует этому процессу, связываясь с актином клеток. Ангиогенин-актиновый комплекс ускоряет образование uPA-плазмина, который способствует разрушению базальной мембраны. Рецептор для ангиогенина пока не идентифицирован [55, 69].

Мезенхимальные клетки секретируют ангиопоэтин-1 и ангиопоэтин-2. Ангиопоэтин-1 широко экспрессируется в эмбриональной ткани, в то время как ангиопоэтин-2 присутствует в яичниках, матке и плаценте при физиологическом ангиогенезе [47, 59, 60]. Оба фактора связываются с тирозинкиназным рецептором Tie2 на эндотелиальных клетках. В отличие от других ангиогенных факторов ангиопоэтины не вызывают митогенного ответа или индукции тубулогенеза при связывании с рецепторами Tie2. Ангиопоэтин-2 выступает в качестве инициального ангиогенного сигнала, способствующего эффективному действию других ангиогенных факторов (ФРФ-2, VEGF). В отсутствие ангиогенных факторов ангиопоэтин-2 приводит к индукции апоптоза эндоте-

лиальных клеток и регрессу сосудов. Ангиопоэтин-1 действует позднее (после ФРФ-2 и VEGF), обуславливая ветвление сосудов и их ремоделирование через межклеточные и клеточно-матриксные контакты [73]. Экспрессия ангиопоэтина-2 блокирует ангиогенин-1–Tie2-сигнал, нарушая межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [78, 79].

Многие факторы влияют на ангиогенез опосредованно. Так, ФНО α , как и ИЛ-1, усиливает экспрессию не только PAI, препятствуя деградации ВКМ, но и продукцию MMP-1, -3 и -9, способствующих миграции эндотелиальных клеток, и VEGF и ФАТ, являющихся стимуляторами ангиогенеза [28, 35].

Наряду с факторами, оказывающими двоякое действие на ангиогенез, ряд факторов обладает выраженным супрессорным влиянием. Эндогенные ингибиторы ангиогенеза включают фрагменты протеолиза больших эндогенно циркулирующих белков. Среди них наиболее хорошо изучены ангиостатин (фрагмент плазминогена) и эндостатин (фрагмент коллагена XVIII). Физиологическая роль эндогенных ингибиторов до настоящего времени не выяснена. Они могут находиться как в матрикс-ассоциированной, так и в растворимой формах. Механизмы поддержания эндотелиальных клеток в состоянии покоя в норме до сих пор не ясны [36, 41].

Другими эффективными ингибиторами ангиогенеза в норме являются тромбоспондины (ТСП-1 и ТСП-2). Антиангиогенный эффект ТСП-1 основан на его взаимодействии с поверхностным рецептором эндотелиальных клеток CD36.

Результатом опухолевого ангиогенеза являются бурная прогрессия опухоли, возрастание ее инвазивности и метастатической активности [44, 59]. В настоящее время ангиогенез в злокачественных новообразованиях представляет собой дисбаланс между ангиогенными и ангиостатическими факторами.

Ангиогенез в опухоли происходит на фоне измененного ЭЦМ в условиях нарушенных межклеточных и паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, часто имеющих прерывистую базальную мембрану с нарушенной эндотелиальной выстилкой [35].

Ингибиторы ангиогенеза, в свою очередь, снижают активность ростовых митогенных факторов, протеолитических ферментов и тем самым нарушают передачу ангиогенного сигнала. Выделяют 4 основные группы эндогенных ингибиторов ангиогенеза: интерфероны, фрагменты протеолитического расщепления экстраклеточного матрикса, интерлейкины, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ [57]. Биологические составляющие молекулярного механизма ангиогенеза являются источниками для определения маркеров прогрессирования заболевания и развития таргетной лекарственной терапии при онкопатологии [49]. Данная стратегия включает в себя применение ингибиторов ангиогенных факторов (например, антитела к VEGF) и эндогенных ингибиторов (например, эндостатина и ангиостатина) [9]. В последнее время придается большое значение Notch – сигнальному пути, который играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации, процессов апоптоза и ангиогенеза. Показано, что при действии VEGF происходит активация гена Notch Delta, что сопровождается стимуляцией развития сосудистой сети. В экспериментальных условиях выявлено, что данный лиганд играет роль в развитии сосудистой сети глиобластомы и в культуре раковых клеток простаты. При развитии гепатосаркомы у трансгенных мышей выявлена повышенная экспрессия Dll4 (Delta-like 4) [30, 41, 51, 65]. Известно, что Dll4 определяет, сколько отростков отпочковывается от родительского сосуда в процессе ангиогенеза и является перспективной альтернативой фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF) [50, 56]. Следовательно, развитие и распространение злокачественных новообразований тесно связаны с неоангиогенезом, что способствует выявлению новых маркеров злокачественного процесса, их применению при оценке прогноза заболевания и созданию новых таргетных препаратов.

Процессы ангиогенеза при росте опухоли имеют определенную специфику. Например, в отличие от почек роста сосудов, описанных при заживлении ран или в процессе гистогенетического ангиогенеза, в опухоли в мигрирующих ЭК обнаруживается значительно меньше цитоплазматических выростов. Содержание митохондрий и цистерн цитоплазматической сети в цитоплазме ЭК существенно

больше, чем в соответствующих клетках при заживлении ран. При изучении генетических механизмов индукции ангиогенеза в кожной фибросаркоме обнаружено, что щелочной ФРФ синтезируется и сохраняется во время всех четырех фаз развития опухоли. Однако этот эндотелиальный митоген освобождается только в течение последних двух фаз, когда уже появляются признаки ангиогенеза. Последовательность событий при опухолевом ангиогенезе можно проследить на примере следующего эксперимента [34, 78]. Через два дня после инокуляции опухолевых клеток (неметастазирующая аденокарцинома) БМ в дилатированных материнских сосудах вокруг опухоли либо исчезают, либо становятся фрагментарными или многослойными. Фрагментированная или многослойная БМ содержит ламинин и коллаген IV типа, но в ней недостаточно фибронектина. Одновременно с альтерацией БМ начинается пролиферация эндотелиальных клеток (ЭК), перицитов; миграция ЭК из материнских сосудов. Миграция ЭК происходит двумя путями: либо одна ЭК проникает из материнского сосуда в окружающий внеклеточный матрикс, либо две и более ЭК отдаются, почти расположенные параллельно друг другу отростки в направлении соединительной ткани. Верхушки этих отростков связаны с помощью межклеточных соединений.

Каждая опухоль характеризуется особенностями ангиоархитектоники. Например, рабдомиосаркома содержит прямые сосуды, а карцинома молочных желез белых крыс – крупные синусоиды [22, 34].

Капилляры беспигментной меланомы извиты, содержат множество аневризм, имеют большую протяженность, чем в нормальной ткани. Быстро пролиферирующие ЭК в опухолях формируют крупные и дилатированные сосуды, отличающиеся медленным кровотоком. Замедление кровотока улучшает доступ индукторам ангиогенеза к ЭК. Если опухоли образуют каналцевые структуры, то сосуды в каналцы обычно не прорастают. Опухоли, где происходит десквамация клеток, образуют инвертированные структуры, в центре которых скапливаются кератиновые массы и клеточный детрит, а микрососудистые петли располагаются по периферии. Вершины петель обычно дилатированы. Широкие синусоиды

соиды отличаются сниженными потенциями к образованию коллатералей [37].

Пересаженная в мышцы бедра крысы саркома на 6–10-е сутки после операции характеризуется развитием в периферической зоне артерий, артериол, вен, венул и капилляров. Формируется трехмерная сеть, в ячейках которой группируются опухолевые клетки. Периферические зоны опухоли обычно содержат множество сосудов. Рост сосудов к центру опухоли прерывается зонами некроза [39].

В целом, зрелые опухоли всех типов бедны сосудами. Капиллярная сеть слабо развита по протяжению артериол, но лучше контрастируется в зонах роста сосудов [38]. Окольные пути кровотока в местах локализации опухоли обычно не формируются. Анатомически в строме опухоли наблюдаются гроздевидные комплексы тонких сосудов, снабженные сосудистыми ворсинками. От них начинаются ростки новых капилляров, предшествующие аберрантному росту сосудов. Для артериол и венул в опухолях характерна неравномерность калибра, чередование суженных и расширенных участков. Насыщенность сосудами тканей опухоли снижается по мере удаления пролиферирующих опухолевых клеток от путей доставки крови.

Важную роль в опухолевом ангиогенезе играют $\alpha v \beta 3$ - и $\alpha v \beta 5$ -интегрины, специфически представленные на поверхности активированного эндотелия околоопухолевых сосудов. Являясь рецепторами ряда белков ВКМ (фибронектин, ламинин, витронектин, фибриноген), $\alpha v \beta 3$ - и $\alpha v \beta 5$ -интегрины опосредуют прикрепление эндотелиальных клеток к матриксу, что обеспечивает их жизнеспособность, направленность миграции клеток и формирование базальной мембраны вокруг новообразованных капилляров [43, 44]. При стимуляции опухолевыми клетками эндотелия повышается уровень экспрессии $\alpha v \beta 3$ -интегринов, которые связывают ММР-2 на поверхности эндотелия и таким образом локализуют очаг протеолитической активности на поверхности эндотелиальных клеток. Это приводит к деградации базальной мембраны сосуда-предшественника и инвазии эндотелиальных клеток в интерстициальное пространство с последующим формированием новых капилляров. Интегрины – также важные медиаторы проведения

сигналов от ряда цитокинов и ангиогенных факторов роста. Антитела против $\alpha v \beta 3$ -интегринов специфически блокируют индуцированный ФРФ-2 и ФНО α ангиогенез, тогда как антитела против $\alpha v \beta 5$ -интегринов блокируют индуцированный VEGF ангиогенез. Помимо интегринных, другие молекулы клеточной адгезии так же являются медиаторами ангиогенеза. Так, кадгерины опосредуют зависимость от Ca^{2+} адгезивные взаимодействия между эндотелиальными клетками и служат важными компонентами адгезивных контактов, ответственных за организацию цитоскелета клетки. Инактивация генов, кодирующих кадгерины, вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, что свидетельствует о важной роли кадгеринов в поддержании жизнеспособности клеток. Известно, что кадгерины являются ко-рецепторами VEGF – основного ангиогенного фактора, играющего ключевую роль в ангиогенезе. Представители суперсемейства иммуноглобулинов – ICAM-1, -2, VCAM-1 экспрессируются на поверхности эндотелия, активированного цитокином (ФНО α , ИЛ-1, ИФН γ), и участвуют во взаимодействиях эндотелия с Т-клетками, что обеспечивает накопление мононуклеарных клеток в васкулярной зоне. ICAM-1 и VCAM-1 индуцируют хемотаксис эндотелия *in vitro* и ангиогенез *in vivo*. Р- и Е-селектины вызывают адгезию лейкоцитов на активированном цитокинами эндотелии и принимают участие в миграции эндотелиальных клеток и формировании кровеносных капилляров. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, опосредуемые молекулами клеточной адгезии, имеют большое значение в васкулярном ремоделинге ткани. В настоящее время интенсивно изучаются механизмы взаимодействия адгезивных молекул различных классов [51, 67].

Одним из ключевых и перспективных направлений антиангиогенной терапии, призванной не допустить формирование опухолевой кровеносной сети или прервать кровоснабжение опухоли, является блокирование сайтов связывания молекул клеточной адгезии, вовлеченных в опухолевый ангиогенез.

В последние годы особенно интенсивно развивается направление, связанное с блокированием интегринных $\alpha v \beta 3$, участвующих в клеточно-матриксных взаимодействиях (узнавание RGD-последовательности) в процессе опухоле-

вого ангиогенеза. Нарушение процессов формирования опухолевых сосудов приводит к резкому замедлению роста опухоли, уменьшению ее размеров в результате апоптоза опухолевых клеток, вызванного недостатком кровоснабжения, и как следствие – к значительному увеличению средней продолжительности жизни пациентов, получающих антиангиогенную терапию [18, 46, 56].

В связи с важной ролью ФРФ-2 как первичного мессенджера в процессах регуляции ремоделирования внеклеточного матрикса, физиологического и опухолевого ангиогенеза, пролиферативной и миграционной активности эндотелиальных клеток, связанной с клеточно-матриксными взаимодействиями, представляет интерес более подробное рассмотрение физиологических функций этого фактора роста. Кроме того, блокирование различных этапов регуляторного действия ФРФ-2 в процессе онкогенеза – одно из перспективных направлений антиангиогенной противоопухолевой терапии [18, 76].

Несмотря на то, что инактивация гена, кодирующего ФРФ-2, не приводит к существенным физиологическим изменениям в эмбриональном и постэмбриональном периодах развития организма, связанным со структурными и функциональными нарушениями кровоснабжения, повышенная экспрессия ФРФ-2 в различных органах и тканях тесно коррелирует с проявлением ангиогенной активности в этих органах, что позволяет рассматривать ФРФ-2 в качестве одного из важнейших регуляторов ангиогенеза *in vivo* [26].

Описано 5 изоформ ФРФ-2 (мол. м. 18 000, 22 000, 22 500, 24 000 и 34 000), экспрессируемых эндотелиальными клетками и являющихся продуктами альтернативного сплайсинга одного гена. Физиологические функции различных изоформ ФРФ-2 тесно связаны с внутриклеточной и тканевой локализацией. Так, отличительной особенностью высокомолекулярных изоформ ФРФ-2 (мол. м. 22000, 22 500, 24 000 и 34 000) является наличие в их структуре аминокислотной последовательности, обуславливающей их транслокацию в ядро. Локализуясь в ядре, они участвуют в регуляции пролиферации эндотелиальных клеток посредством стимуляции транскрипции рибосомальных генов. Низкомолекулярная изоформа

ФРФ-2 (мол. м. 18 000), хотя и лишена секреторной сигнальной последовательности, каким-то образом секретируется во внеклеточное пространство, где депонируется в виде комплекса с ГСПГ, представленными на поверхности клеточной мембраны эндотелия. Таким образом, в покоящемся эндотелии низкомолекулярная изоформа ФРФ-2 локализована на клеточной поверхности эндотелия в виде комплексов с ГСПГ, а высокомолекулярные изоформы ФРФ-2 – в ядре. Активация эндотелиальной клетки ангиогенными факторами приводит к экспрессии рецептора ФРФ-2 – FGFR1 на клеточной поверхности. Высоко- и низкоаффинное взаимодействия ФРФ-2 с FGFR1 индуцируют запуск соответствующего сигнального пути и вызывают биологические эффекты ФРФ-2 [27, 45].

В настоящее время нет однозначного представления о спектре рецепторов ФРФ, которые экспрессируются эндотелиальными клетками на различных стадиях ангиогенеза. Однако *in vitro* установлено, что при ангиогенной стимуляции эндотелиальной клетки наблюдают активную экспрессию FGFR1 на клеточной поверхности. Взаимодействие ФРФ-2 с рецептором FGFR1 происходит по крайней мере двумя путями: первый – высвобождение ФРФ-2 из комплекса с ГСПГ в результате его расщепления тканевыми протеазами и связывание с FGFR1; в этом случае лигандрецепторные взаимодействия низкоаффинны; второй – образование димеров ФРФ-2, которые, связываясь с рецептором (FGFR1), вызывают в свою очередь димеризацию и активацию последнего [5]. Ключевую роль в осуществлении данного механизма рецепции играют ГСПГ, которые связывают ФРФ-2 на клеточной поверхности эндотелия, приводя к локальному увеличению концентрации фактора роста и способствуя его димеризации [17].

Лигандрецепторные взаимодействия способствуют запуску каскада внутриклеточных событий, приводящих к биологическому ответу. При этом регуляторное действие ФРФ-2 охватывает сразу несколько процессов. Так, ФРФ-2 вызывает повышение уровня экспрессии и РА и ее рецептора на поверхности эндотелия, индуцирует экспрессию белков адгезии на клеточной мембране, стимулирует синтез компонентов ВКМ. По-видимому, роль ФРФ-2 в ангиогенезе в наибольшей степени обусловлена регуляцией межклеточ-

ных взаимодействий, приводящих к формированию кровеносных капилляров [23, 40, 68, 71].

Таким образом, несмотря на накопленные знания о роли ангиогенеза в развитии физиологических процессов, злокачественных новообразований, в механизмах регенерации, разработку мероприятий направленных на выявление маркеров ангиогенеза, опухолевого процесса и развитие ангиогенной и антиангиогенной терапии, остаются недостаточно полно изученными проблемами профилактики и ранней диагностики заболевания, а так же некоторые аспекты механизмов ангиогенеза.

Список литературы

1. Abramov Y., Barak V., Nisman B., Schenker J. G. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Fertil Steril.* 1995. V. 67. P. 261–265.
2. Altman R. A., Mesiano S., Jaffe R. B. Vascular endothelial growth factor is essential for ovarian cancer growth in vivo: VEGF antibody stuff // *Proc Soc Gynecol Invest.* 1995. V. 42. P. 211–218.
3. Anania C. A., Stewart E. A., Quade B. J., et al. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding // *Mol Hum Reprod* 2007. N 3. P. 685–691.
4. Anasti J. N., Kalantaridou S. N., Kimzey L. M., et al. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles // *Hum Reprod.* 1998. N 13. P. 1144–1147.
5. Artini P. G., Fasciani A., Monti M., et al. Changes in vascular endothelial growth factor levels and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women enrolled in an in vitro fertilization program // *Fertil Steril.* 1998. V. 70. P. 560–564.
6. Ashino F. H., Takano Y., Oikawa T., et al. Medroxyprogesterone acetate, an anti-cancer and anti-angiogenic steroid, inhibits the plasminogen activator in bovine endothelial cells // *Int J Cancer.* 2009. V. 44. P. 859–864.
7. Athanassiades A., Hamilton G. S., Lala P. K. Vascular endothelial growth factor stimulates proliferation but not migration or invasiveness in human extravillous trophoblast // *Biol Reprod.* 1998. V. 59. P. 643–654.
8. Athanassiades A., Lala P. K. Role of placenta growth factor (PLGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness // *Placenta.* 2008. N. 19. P. 465–473. Augustin H. G. Antiangiogenic tumor therapy: will it work? // *TiPS.* 2008. V. 19. P. 216–222. Burgos H. Angiogenic and growth factors in human amniochorion and placenta // *Eur J Clin Invest.* 2003; 13. P. 289–296.
9. Charnock-Jones D., Sharkey A., Rajput-Williams J., et al. Identification and localization of alternately spliced mRNA's for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines // *Biol Reprod.* 2003; 48. P. 1120–1128.
10. Carney E., Lye S., Paek W., et al. Cellular localization of basic fibroblast growth factor within human placenta throughout gestation // *Proc Soc Gynecol Invest.* 2001; 39. Abstr. P. 533.
11. Cheung C., Singh M., Brace R. Expression of vascular endothelial growth factor and its ribonucleic acid in ovine placenta and fetal membranes // *Proc Soc Gynecol Invest.* 2005; 42. Abstr. P. 393.
12. Cullinan-Bove K., Koos R. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen-induced increases in uterine capillary permeability and growth // *Endocrinology.* 2003; 133. P. 829–837.
13. Dhanabal M., Sethuraman N. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* 2006. V. 1, № 2. P. 223–236.
14. Dou Q., Zhao Y., Tarnuzzer R. W., et al. Suppression of transforming growth factor beta (TGF-beta) and TGF-beta receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy // *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81. P. 3222–3230.
15. Dvorak H. F., Brown L. F., Detmar M., Dvorak A. M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis // *Am J Pathol* 1995; 146. P. 1029–1039.
16. Einhorn M. E., Kleespies A., Angele M. K., et al. Angiogenesis in cancer: molecular mechanism, clinical impact // *Langenbecks Arch. Surg.* 2007. V. 392, № 2. P. 371–379.
17. Ferriani R. A., Charnock-Jones D. S., Prentice A. Immunohistochemical localization of acidic and basic fibroblast growth factors in normal human endometrium and endometriosis and the detection of their mRNA by polymerase chain reaction // *Hum Reprod.* 1998; 8. P. 11–16.
18. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease // *Nature Med* 1995; 1. P. 27–31.
19. Folkman J. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, ed. 5. Lippincott-Raven Publishers. 1997. P. 3075–3085.

20. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // *Semin. Oncol.* 2002. V. 29. P. 15–18.
21. Goldberg M. A., Schneider T. J. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms, regulating the expression of growth factor and erythropoietin // *J Biol Chem.* 2004. N. 269. P. 4355–4359.
22. Gordon J., Shifren J. L., Foulk R. A., et al. Angiogenesis in the human female reproductive tract // *Obstet Gynecol Surv.* 1995; 50. P. 688–697.
23. Gordon J. D., Mesiano S., Zaloudek C. J., Jaffe R. B. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation // *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81. P. 353–359.
24. Gospodarowicz D., Cheng J., Lui G. M., et al. Corpus luteum angiogenic factor is related to fibroblast growth factor // *Endocrinology.* 2005; 117. P. 2383–2391.
25. Garcia-Closas M., Malats N., Real F. X., et al. Large-scale evaluation of candidate genes identifies association between VEGF polymorphism and bladder cancer risk // *Plos. Genet.* 2007. V. 3. P. 287–293.
26. Goddard J. C., Sutton C. D., Furness P. N., et al. Microvessel density at presentation predicts subsequent muscle invasion in superficial bladder cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. V. 9. P. 2583–2586.
27. Gupta M. K., Qin R. Y. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis // *World J. Gastroenterol.* 2003. V. 9, № 3. P. 1144–1155.
28. Hainaud P., Cotreres J. O., Villeman A., et al. The role of the vascular endothelial growth factor-Delta-like 4 Ligand/Notch4-Ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions // *Cancer Res.* 2006. V. 66, № 17. P. 8501–8510.
29. Harper J., Moses M. A. Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanism and therapeutic implication // *EXS.* 2006. V. 96. P. 223–268.
30. Jakeman L. B., Winer J., Bennett G. L. et al. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues // *J. Clin. Invest.* 1992; 89. P. 249–253.
31. Kadyrov M., Kosanke G., Kingdom J., Kaufmann P. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women // *Lancet.* 1998; 352. P. 1747–1749.
32. Kim K. J., Li B., Winer J., et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo // *Nature.* 1993; 362. P. 841–844.
33. Kamat A. M., Karashima T., Davis D. W., et al. The proteasome inhibitor bortezomib synergizes with gemtacinibine to block the growth of human 5637 bladder tumors in vivo // *Mol. Cancer. Ther.* 2004. V. 3, № 3. P. 279–290.
34. Kamura T., Sato S., Iwai K., et al. Activation of HIF- α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2000. V. 97. P. 10430–10435.
35. Kim W. Y., Kaelin W. G. Role of VHL gene mutation in human cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. V. 22. P. 4991–5004.
36. Kim H. L., Seligson D., Liu X., et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2005. V. 173. P. 1496–1501.
37. Kirstein M. N., Moore M. M., Dudek A. Z. Review of selected patients for cancer therapy targeting tumor angiogenesis // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* 2006. V. 1, № 2. P. 153–161.
38. Klein S., Giancotti M., Presta M., et al. Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cells // *Mol Biol Cell.* 1993; 4. P. 973–982.
39. Li J. L., Sainson R. C., Shi W. et al. Delta-like 4 Notch ligand regulates tumor angiogenesis, improves vascular function, and promotes tumor growth in vivo // *Cancer Res.* 2007. V. 67, № 23. P. 11244–11253.
40. Liu Z. L., Shirakawa T., Li Y., et al. Regulation of Notch 1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis // *Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 23. P. 14–25.
41. Lorch J. H., Thomas T. O., Schmoll H. J. Bortezomib inhibits cell-cell adhesion and cell migration and enhances epidermal growth factor receptor inhibitor-induced cell death in squamous cell cancer // *Cancer Res.* 2007. V. 67, № 2. P. 727–734.
42. Marme D. Tumor angiogenesis: new approaches to cancer therapy // *Onkologie.* 2001. V. 24. P. 1–5.
43. Millauer B., Witzigmann-Voos S., Schnurch H., et al. High affinity VEGF binding and development expression suggest FLK-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis // *Cell.* 1993; 72. P. 835–846.
44. Morgan K. G., Wilkinson N., Buckley C. H. Angiogenesis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // *J Pathol.* 1996; 179. P. 317–320.
45. Neulen J., Yan Z., Rachek S. et al. Human chronic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80. P. 1967–1971.
46. Olson T. A., Moharraj D., Carson L. F., et al. Vascular permeability factor gene expression

- in normal and neoplastic human ovaries // *Cancer Res.* 1994; 54. P. 276–280.
47. Oosterlynck D., Meuleman C., Sobis H., et al. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis // *Fertil Steril.* 1993; 59. P. 778–782.
 48. Pang R. W., Poon R. T. Clinical implication of angiogenesis in cancers // *Vasc. Health Risk Manag.* 2006. V. 2, № 2. P. 97–108.
 49. Patel N. S., Dobbie M. S., Rochester M., et al. Up-regulation of endothelial delta-like 4 expression correlates with vessel maturation in bladder cancer // *Clin. Cancer. Res.* 2006. V. 15. P. 4836–4843.
 50. Pellicer A., Albert C., Mercader A., et al. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1b, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor // *Fertil Steril.* 1999; 71. P. 482–489.
 51. Presta M. Sex hormones modulate the synthesis of basic fibroblast growth factors in human endometrial adenocarcinoma cells: implication for the neovascularization of normal and neoplastic endometrium // *J Cell Physiol.* 1988; 137. P. 593–597.
 52. Risau V. Mechanisms of angiogenesis // *Nature.* 1997; 386. P. 671–674.
 53. Rone J. D., Goodman A. L. Preliminary characterization of angiogenic activity in media conditioned by cells from luteinized rat ovaries // *Endocrinology.* 1990; 127. P. 2821–2828.
 54. Senger D. R., Galli S. J., Dvorac A. M., et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid // *Science.* 2003; 219. P. 983–985.
 55. Senger D. R., Van de Water L., Brown L. F. et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology // *Cancer metastasis Rev.* 1993; 12. P. 303–324.
 56. Shams M., Ahmed A. Localization of mRNA for basic fibroblast growth factor in human placenta // *Growth Factors.* 1994; 11. P. 105–111.
 57. Sharkey A. M., Charnock J. D., Boocock C. A., et al. Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor in human placenta // *J Reprod Fertil.* 1993; 99. P. 609–615.
 58. Shifren J. L., Tseng J. F., Ryan I., et al. Vascular endothelial growth factor is regulated by estrogen in endometrial cells and may play a role in the pathogenesis of endometriosis // *Proc Am Fert Soc.* 1994; 50. Abstract 59.
 59. Smotrich D. B., Stillman R. J., Widra E. A. Immunocytochemical localization of growth factors and their receptors in human pre-embryos and fallopian tubes // *Hum Reprod.* 1996; 11. P. 184–190.
 60. Spong C. Y., Ghidini A., Dildy G. A., et al. Elevated second-trimester maternal serum hCG: a marker of inadequate angiogenesis // *Obstet Gynecol.* 1998; 91. P. 605–608.
 61. Stewart E. A., Nowak R. A. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era // *Hum Reprod Update.* 1996; 2. P. 295–306.
 62. Shen Y., Hirsch D. S., Sasiela C. A., et al. CDC-42 regulates E-cadherin ubiquitination and degradation through EGF receptor to Src-mediated pathway // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 5127–5137.
 63. Suresh N., Poongoli G. L., Felicitas P., et al. Expression pattern of Dll4 during chick embryogenesis // *Histochem. Cell Biol.* 2007. V. 128. P. 147–152.
 64. Sweiki D., Itin A., Neufeld G., et al. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis // *J Clin Invest.* 1993; 91. P. 2235–2243.
 65. Tempfer C., Obermair A., Hefler L., et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in ovarian cancer // *Obstet Gynecol.* 1998; 92. P. 360–363.
 66. Terman B. J., Daygler-Vermaren M., Carrigan M. E., et al. Identification of the KDR tyrosin kinase as a receptor for vascular endothelial growth factor // *Biochem Biophys Res Comm* 1992; 187. P. 1579–1586.
 67. Tomooka Y., DiAugustine R., McLachlan J. Proliferation of mouse uterine epithelial cells in vitro // *Endocrinology.* 2006; 118. P. 1011–1018.
 68. Torry D. S., Rongish B. J. Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis // *Am J Reprod Immunol.* 1992; 27. P. 171–179.
 69. Torry D. S., Wang H.-S., Wang T.-H., et al. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor // *Am J Obstet Gynaecol.* 1998; 179. P. 1539–1544.
 70. Vuorela P., Matikainen M. T., Kuusela P., et al. Endothelial receptor antigen in maternal and cord blood of healthy and preeclamptic subjects // *Obstet Gynecol.* 1998; 92. P. 179–83.
 71. Veeravagu A., Hsu A. R., Cai W., et al. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor as anti-angiogenic agents in cancer therapy // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* 2007. V. 2, № 1. P. 59–61.
 72. Wheeler T., Elcock C. L., Anthony F. W. Angiogenesis and the placental environment // *Placenta.* 1995; 16. P. 289–296.
 73. Wiczak H. P., Grow D. R., Adams L. A. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors // *Fertil Steril.* 1998; 69. P. 511–516.
 74. Williams M. A., Mahomed K., Farrand A. Plasma tumor necrosis factor- α soluble receptor p55 (sTNFp55) concentrations in

- eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women. Abstracts of 11-th World Congress of the International Society of Hypertension in Pregnancy, 1998: OS6–2.
75. *Wingfield M., Macpherson A., Healy D. L., Rogers P.A.W.* Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis // *Fertil Steril.* 1995; 64. P. 340–346.
76. *Yamamoto S., Konishi I., Mandai M., et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels // *Br J Canc.* 1997; 76. P. 1221–1227.
77. *Yoshiji H., Kuriyama S., Yoshii J., et al.* Synergistic effect of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in murine hepatocellular carcinoma // *Hepatolgy.* 2002. V. 35. P. 834–842.
78. *Zhou J., Koel R., Herr B., et al.* Calpains mediate a von Hippel-Lindau protein-independent destruction of hypoxia-inducible factor-1 α // *Mol. Biol. Cell.* 2006. V. 17. P. 1549–1558.

Информация об авторах

Мнихович Максим Валерьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной патолого-анатомической лаборатории ФГБУ “Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН”, г. Москва, Россия. 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3. E-mail: mnichmaxim@yandex.ru

Гершзон Давид – доктор медицины, главный научный сотрудник НИИ центра биологии развития и исследования рака медицинского факультета

Тель-Авивского университета, Рамат-Авив, Тель-Авив, Израиль. E-mail: gemodi@post.tau.ac.il

Д-р Брикман Мордехай – научный сотрудник НИИ центра биологии развития и исследования рака медицинского факультета Тель-Авивского университета, Рамат-Авив, Тель-Авив, Израиль.

Д-р Давидзон Яков – научный сотрудник НИИ центра биологии развития и исследования рака медицинского факультета Тель-Авивского университета, Рамат-Авив, Тель-Авив, Израиль. E-mail: gav_br@post.tau.ac.il

Гаврилюк Алла Александровна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой патологической анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина. E-mail: vernsot@rambler.ru

Фомина Людмила Васильевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина. E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Гуминский Юрий Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина. E-mail: guminsky@vsmu.vinnica.ua

Вернигородский Сергей Викторович – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина. E-mail: vernsot@rambler.ru

Мигляс Владимир Георгиевич – к.м.н., доцент, зав. курсом патологической анатомии при кафедре нормальной физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ужгородского национального университета, Ужгород, Украина. E-mail: MegieVG@mail.ru

Поступила в редакцию 27.08.2012 г.