

УДК 616-006

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ – КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

© Е.С. Герштейн, Д.Н. Кушлинский, Л.В. Адамян, Н.А. Огнерубов

Ключевые слова: VEGF; VEGF-R; ангиогенез; опухоли; прогноз.

Представлены результаты собственных исследований и наиболее значимые данные литературы, свидетельствующие о том, что ключевой положительный регулятор неоангиогенеза – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – является клинически значимым прогностическим фактором при различных онкологических заболеваниях, а также мишенью современных таргетных препаратов с различным механизмом действия. Его роль в качестве серологического маркера для диагностики и мониторинга требует дальнейшего изучения.

Общие представления о регуляции ангиогенеза.

Ангиогенез – это процесс ответвления новых капиллярных отростков от уже существующих кровеносных сосудов. Этот комплексный процесс включает, по крайней мере, четыре стадии: протеолитическое разрушение базальной мембраны сосудов и межклеточного матрикса, миграцию и прикрепление эндотелиальных клеток, их пролиферацию и, наконец, формирование тубулярных структур [1].

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме неоангиогенеза в злокачественных опухолях, т. к. уже не вызывает сомнения тот факт, что опухоль не может развиваться и расти без образования в ней разветвленной сети сосудов, обеспечивающих снабжение клеток кислородом и питательными веществами. Интерес к этой проблеме возник более 30 лет назад, однако до относительно недавнего времени основной характеристикой активности неоангиогенеза в опухолях являлась микроскопическая оценка плотности сосудов в опухолевой ткани (микрососудистой плотности). И лишь относительно недавно, в результате изучения молекулярных механизмов ангиогенеза, интенсивно развивавшегося в последние 10–15 лет, было продемонстрировано наличие целого ряда регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, динамический баланс которых и обеспечивает формирование и распространение новых сосудов внутри опухоли.

В регуляции ангиогенеза тем или иным образом участвуют многие известные факторы роста и цитокины, такие как основные и кислые факторы роста фибробластов (оФРФ и кФРФ), эпидермальный фактор роста (ЭФР), α - и β -трансформирующие факторы роста (ТФР), тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток/тимидинфосфорилаза, фактор некроза опухолей, интерлейкины и др. Однако важнейшим положительным регулятором ангиогенеза бесспорно является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), называемый также фактором проницаемости сосудов. Уникальность этого белка заключается в том, что в отличие от всех других факторов роста, он митогенен только по отношению к эндотелиальным клеткам, хотя данные последних лет свидетельствуют о том, что возможно и аутокринное

воздействие VEGF на продуцирующие его опухолевые клетки.

VEGF – это гомодимерный, сильно гликозилированный белок с мол. массой 46–48 кДа, существующий, по крайней мере, в пяти изоформах, обладающих сходной биологической активностью, но существенно отличающихся по биологической доступности [2]. Биологическая доступность VEGF во многом определяется размером молекулы и регулируется на генетическом уровне при альтернативном сплайсинге мРНК, а также эпигеномно при протеолитическом расщеплении синтезированных молекул с участием системы активации плазминогена. Ключевым регулятором роста кровеносных сосудов является VEGF A, тогда как VEGF C регулирует преимущественно лимфоангиогенез. Основными растворимыми формами VEGF A являются молекулы размером 121 и 165 аминокислотных остатков, они же являются и основными биологически активными формами VEGF. Считается, что в тканях основной изоформой VEGF является VEGF-165.

На поверхности эндотелиальных клеток имеется 3 рецептора для VEGF, являющихся типичными рецепторными тирозинкиназами. Рецептор VEGF 1 типа (VEGFR1) является продуктом гена *flt-1*, рецептор 2 типа (VEGFR2) получил название KDR и является человеческим гомологом продукта мышинного гена *flk-1*, и, наконец, рецептор 3 типа (VEGFR3) – продукт гена *flt-4*. В отличие от VEGFR1 и 2 он взаимодействует не с классическим VEGF (VEGF A), а с его гомологом – VEGF C. Все рецепторы представляют собой трансмембранные гликопротеиды с мол. массой 170–235 кДа. Для эффективного связывания VEGF с рецепторами необходимо его взаимодействие с гепариноподобными компонентами внеклеточного матрикса.

Помимо общего для большинства рецепторных киназ митоген-активируемого протеинкиназного каскада, регулирующего экспрессию генов, связанных с пролиферацией, к числу важнейших генов, регулируемых VEGF в эндотелиальных клетках, относится протоонкоген *c-ets-1*, кодирующий транскрипционный фактор Ets-1. Исследования с использованием гибридизации *in situ* показали, что *c-ets-1* экспрессируется в эндотелиальных клетках на ранних стадиях формирования кро-

веносных сосудов [3]. Его продукт Ets-1 способствует проявлению ангиогенного фенотипа этих клеток, активируя транскрипцию генов и последующий синтез белков важнейших протеаз, расщепляющих внеклеточный матрикс (ВКМ), – активатора плазминогена урокиназного типа, стромелизина, коллагеназы 1, MMP-1, 3 и 9, а также β_2 -интегрина [4]. Эти эффекты достигают максимума через 2 часа после добавления VEGF (а также других ангиогенных факторов – кФРФ, оФРФ и ЭФР) и ингибируются антисмысловыми олигонуклеотидами к ets-1 [5]. Активация протеаз имеет три важных для стимуляции ангиогенеза последствия: облегчает дезинтеграцию эндотелиальных клеток и их инвазию в базальный слой сосудов, генерирует продукты деградации ВКМ, способствующие хемотаксису эндотелиальных клеток, а также активирует и мобилизует находящиеся в ВКМ факторы роста [6].

Роль VEGF в регуляции ангиогенеза при раке молочной железы. Первые доказательства взаимосвязи экспрессии VEGF с активностью ангиогенеза в опухолях молочной железы были получены на клиническом материале и опубликованы в 1994–1995 гг. группой японских исследователей [7–9]. В первом исследовании, проведенном иммуногистохимическим методом и включавшем 103 больных РМЖ, они показали, что плотность микрососудов и ее прирост, определяемые по иммунохимическому окрашиванию на антиген фактора VIII, достоверно выше в опухолях с интенсивным окрашиванием на VEGF, чем в опухолях со слабым окрашиванием. VEGF локализуется преимущественно в цитоплазме опухолевых клеток. В дальнейшем они расширили обследованную группу больных до 328 человек и, подтвердив вышеуказанные закономерности, показали также, что экспрессия VEGF коррелирует с экспрессией другого ангиогенного фактора – тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток. Позднее эти авторы [10, 11] провели количественный иммуноферментный анализ содержания VEGF в тканях первичного РМЖ и показали, что концентрация VEGF в сильно васкуляризованных опухолях достоверно выше, чем в слабо васкуляризованных. При этом не было обнаружено взаимосвязи между тканевыми уровнями VEGF и двух других потенциально ангиогенных факторов – оФРФ и фактора роста гепатоцитов. Концентрация этих двух факторов не коррелировала также и с показателями плотности микрососудов.

Интересные данные были получены также [12]. Используя иммуногистохимический метод, они сравнили экспрессию VEGF, его рецептора flt-1, также оФРФ и α - и β -ТФР в РМЖ и окружающей неизмененной ткани молочной железы. Оказалось, что из всех исследованных показателей только экспрессия VEGF существенно увеличена в опухолевых клетках по сравнению с нормальными. Увеличение экспрессии VEGF в ткани РМЖ по сравнению с неопухолевой тканью молочной железы было продемонстрировано также методами РНК-гибридизации [13–15]. Все эти исследования послужили первыми свидетельствами в пользу важной роли VEGF в неопластическом ангиогенезе при РМЖ и его значения для роста опухолей. Для более прямого доказательства этой гипотезы требовались экспериментальные исследования, подтверждающие влияние VEGF, продуцируемого клетками РМЖ, на ангиогенез. Одним из первых подобных доказательств можно считать работу Н. Zhang et al. [16], в которой была осуществлена трансфекция гена VEGF-121 в клетки эстроген-

зависимой клеточной линии РМЖ MCF-7. Экспрессия и секреция VEGF трансфицированными клетками (V12) была подтверждена тремя независимыми методами: конкурентным радиорецепторным анализом, стимуляцией роста эндотелиальных клеток человека *in vitro* и активацией ангиогенеза в роговице кролика. При трансплантации бестимусным мышам клетки клон V12 давали более васкуляризованные опухоли с более гетерогенным распределением сосудов, чем исходные клетки MCF-7. Скорость роста опухолей, возникших из клеток V12, была выше, чем у опухолей из исходной клеточной линии, при этом гормонозависимость клеток и их чувствительность к тамоксифену сохранялись. Таким образом, было показано, что клетки РМЖ, постоянно продуцирующие VEGF, обладают определенными ростовыми преимуществами.

Другим доказательством влияния VEGF на рост и метастазирование рака молочной железы являются опыты с антителами к этому фактору. Так, в опытах на мышах со спонтанным РМЖ, характеризующимся высокой частотой метастазирования в легкие, было показано [17, 18], что поликлональные антитела к VEGF тормозят рост опухоли на 44 % и уменьшают количество и размер легочных метастазов на 73 и 84 %, соответственно.

Интересную модель для тестирования ангиогенного потенциала различных тканей молочной железы *in vivo* разработали Н. Lichtenbeld et al. [19]. Они помещали кусочки опухолевой и нормальной ткани молочной железы в камеру, образованную дорсальной складкой кожи у бестимусных мышей, и оценивали индукцию ангиогенеза. Было обнаружено, что все образцы РМЖ, а также ткани молочной железы с гиперплазией и апокринной метаплазией значительно активируют ангиогенез. Гистологически неизмененные участки тканей молочной железы больных РМЖ стимулировали ангиогенез в 66 % случаев, а ткани здоровой железы, полученные при косметических операциях, не влияли на ангиогенез. Во всех случаях индукция ангиогенеза происходила параллельно с продукцией VEGF клетками опухолей или молочной железы.

Классическая модель регуляции ангиогенеза в РМЖ (так же, как в любой другой опухоли) предусматривает наличие паракринной системы, в которой фактор роста (VEGF) продуцируется опухолевыми клетками, а его рецепторы, воспринимающие сигнал, находятся на клетках эндотелия сосудов. Существование подобной паракринной системы при РМЖ хорошо иллюстрируется данными L. Brown et al. [20], исследовавших методом РНК-гибридизации *in situ* образцы тканей 68 больных РМЖ и показавших, что в клетках инвазивной, метастатической и внутрипротоковой карциномы молочной железы отмечается выраженная экспрессия VEGF, а в клетках эндотелия сосудов, пронизывающих эти опухоли, – выраженная экспрессия VEGFR1 и VEGFR2. Аналогичные данные получены и А. Kranz et al. [21], однако эти авторы обнаружили VEGFR2 также и на клетках эпителия протоков молочной железы. Имеются и другие свидетельства того, что на клетках РМЖ находятся рецепторы VEGF, причем уровень экспрессии VEGF и VEGFR2 коррелирует с индексом пролиферации опухолевых клеток, определяемым по экспрессии антигена Ki-67 [22]. Показано [23], что как опухолевые, так и стромальные клетки, выделенные из первичных карцином молочной железы человека, продуцируют VEGF *in vitro*, и уровень его

продукции значительно выше, чем у соответствующих клеток, выделенных из нормальной молочной железы. При этом методом ПЦР анализа показано, что в опухолевых клетках преобладает VEGFR2, а в стромальных клетках экспрессируется только VEGFR1. Таким образом, помимо своей прямой функции – стимуляции неоангиогенеза, VEGF при РМЖ может играть также и роль ауто/паракринного регулятора пролиферации опухолевых и/или стромальных клеток.

Предполагается, что VEGF может играть при РМЖ и еще одну роль: через рецепторы flt-1 он стимулирует миграцию в опухолевую ткань макрофагов, которые, в свою очередь, являются стимуляторами ангиогенеза, т. е. синтезируют различные ангиогенные факторы, в т. ч. и сам VEGF. В частности, R. Leek et al. [24], исследовав образцы тканей 96 больных РМЖ, продемонстрировали положительную корреляцию между индексом инфильтрации опухолевой ткани макрофагами и уровнем экспрессии VEGF.

Секреция VEGF клетками РМЖ индуцируется различными внешними и внутренними факторами. P. Scott et al. [25], изучая влияние гипоксии, гипогликемии, кислотности, женских половых стероидных гормонов и витамина D на экспрессию 4-х основных изоформ VEGF культивируемыми клетками РМЖ с различным биологическим фенотипом, показали, что эти клетки существенно различаются как по базальной экспрессии мРНК VEGF, так и по ее чувствительности к различным стимулам. При этом самым мощным VEGF-индуцирующим стимулом для всех типов клеток оказалась гипоксия, а стероидные гормоны практически не влияли на экспрессию VEGF. R. Bos et al. [26] показали, что в стимуляции неоангиогенеза под действием гипоксии важную роль играет HIF-1 – индуцируемый в условиях гипоксии транскрипционный фактор, высокий уровень которого в ткани РМЖ коррелирует с высоким индексом пролиферации, повышенной экспрессией VEGF и рецепторов эстрогенов (РЭ). Экспрессия HIF-1 и VEGF в клетках РМЖ не связана с уровнем экспрессии индуктора апоптоза p53. В то же время, ингибитор апоптоза bcl-2 усиливает стимулирующее действие гипоксии на синтез VEGF в клетках РМЖ [27]. Гибридизационный анализ показал, что клоны клеток MCF-7, гиперэкспрессирующие bcl-2 и обладающие повышенным метастатическим потенциалом и устойчивостью к адриамицину, имеют более высокий уровень экспрессии мРНК наиболее ангиогенных изоформ VEGF – VEGF-121 и VEGF-165, – чем исходный клон MCF-7. В опытах *in vivo* bcl-2-трансфицированные клетки образовывали опухоли с большей степенью васкуляризации и большей экспрессией VEGF, чем исходные клетки.

С другой стороны, показано [28], что VEGF, являющийся фактором выживаемости для эндотелиальных клеток, не только стимулирует их пролиферацию, но и подавляет апоптоз, индуцируя экспрессию bcl-2. Интересно, что VEGF оказывал аналогичное действие и на клетки РМЖ, т. е. являлся антиапоптотическим фактором не только для эндотелиальных, но и для собственно опухолевых клеток.

В регуляции экспрессии VEGF в клетках РМЖ участвуют различные факторы роста и сигнальные системы. В нескольких исследованиях, в частности, продемонстрирована важная роль семейства рецепторных тирозинкиназ erbB и некоторых их лигандов. Так, L. Yen et al. [29], исследовав панель клеточных линий

РМЖ со стабильной гиперэкспрессией безлигандного «рецептора-диспетчера» erbB-2, показали, что херегулин-β1, взаимодействующий с рецепторами erbB-3 и erbB-4, индуцирует секрецию VEGF в большинстве исследованных линий клеток РМЖ, но не в клетках нормальной молочной железы. Базальная секреция VEGF была увеличена в клетках с повышенным уровнем erbB-2, а в клетках T47D с функционально инактивированным erbB-2 была снижена не только базальная секреция VEGF, но и ее индукция под действием херегулина. В дальнейшем было показано [30, 31], что действие херегулина на синтез VEGF включает один из классических сигнальных путей с участием фосфатидилинозитол 3-киназы и протеинкиназы B (Akt) с последующей индукцией транскрипционного фактора HIF-1, который и стимулирует экспрессию гена VEGF.

Регуляторами экспрессии VEGF в клетках рака молочной железы являются, по-видимому, и некоторые факторы роста семейства ТФР-β. Концентрации ТФР-β₁ и VEGF в опухолях и сыворотке крови больных РМЖ положительно коррелировали между собой, а в опытах *in vitro* ТФР-β₁ индуцировал продукцию VEGF культивируемыми клетками MDA-MB-231 [32]. В другом исследовании [33–35] показано, что одновременная высокая экспрессия ТФР-β₂ и его рецепторов характерна для опухолей с высокой плотностью микрососудов.

До настоящего времени спорным остается вопрос о гормональной регуляции синтеза VEGF в клетках РМЖ половыми стероидами, в особенности, эстрогенами. Хотя индукция эстрогенами VEGF-опосредованного ангиогенеза в эндометрии практически не вызывает сомнений [36], существование аналогичного механизма при раке молочной железы четко не доказано. J. Ruohola et al. [37] на культуре клеток MCF-7 показали, что 17β-эстрадиол (Э₂) вызывает двухфазное увеличение синтеза мРНК VEGF, сопровождающееся накоплением соответствующего белка в культуральной среде. Этот эффект блокировался чистым антиэстрогеном ICI 182.780, что предполагает участие в его реализации РЭ. В то же время такие классические антиэстрогены, как тамоксифен и торемифен, обладающие частичным эстрогенным эффектом, не только не тормозили VEGF-индуцирующий эффект Э₂, но и сами по себе индуцировали синтез VEGF. Участие РЭ в регуляции синтеза VEGF в клетках РМЖ подтверждается и молекулярно-биологическими исследованиями S. Hyder et al. [38], продемонстрировавших, что в составе гена VEGF находятся две последовательности, гомологичные классическим эстроген-чувствительным элементам и специфически связывающие обе формы РЭ – РЭ-α и РЭ-β.

Тем не менее, характер действия эстрогенов и антиэстрогенов на синтез VEGF, по-видимому, зависит от типа клеток РМЖ. Так, J. Kurebayashi et al. [39] описали клеточную линию РМЖ человека KPL-1, рост которой стимулировался ICI 182.780 и подавлялся Э₂ в условиях *in vivo*. При этом Э₂-пропионат подавлял ангиогенез и стимулировал апоптоз в опухолях, образованных клетками KPL-1. В условиях *in vitro* Э₂ не влиял ни на синтез VEGF, ни на скорость пролиферации клеток. Интересно, что экспрессия VEGF в клетках KPL-1 индуцировалась ацетатом медроксипрогестерона.

Индуцирующий эффект прогестиннов на синтез VEGF клетками РМЖ был отмечен также S. Hyder et al. [40, 41]. Исследуя линию клеток T47-D, они обнаружи-

ли, что прогестерон дозозависимым образом увеличивал уровень VEGF в культуральной среде в 3–4 раза с максимальным эффектом при концентрации 10 нМ. При этом другие стероидные гормоны (эстрогены, андрогены и глюкокортикоиды) не влияли на продукцию VEGF, а эффект прогестина не проявлялся на других клеточных линиях РМЖ – гормонозависимых MCF-7, ZR-75 и гормонезависимой MDA-MB-231. Эффект прогестерона на клетки T47-D блокировался антипрогестином RU-486, что предполагает участие классического рецепторного механизма. Интересно, что, по данным К. Heer et al. [42], уровень VEGF в сыворотке крови женщин достоверно снижен в лютеиновую фазу менструального цикла и находится в обратной зависимости от уровня прогестерона в сыворотке крови. Сыворотка крови, полученная в этот период, в меньшей степени стимулировала продукцию VEGF клетками MCF-7, чем сыворотка, полученная в первую фазу менструального цикла.

Интересные закономерности, касающиеся гормональной регуляции ангиогенеза в молочной железе, были продемонстрированы R. Greb et al. [43]. Исследовав методом ПЦР-анализа экспрессию основных изоформ VEGF-A в опухолях и окружающих неизмененных тканях молочной железы 19 больных РМЖ, они обнаружили, что уровни экспрессии VEGF в неизменной железе достоверно выше у больных в пременопаузе, чем у больных в постменопаузе, и достоверно снижаются с увеличением возраста больных. В то же время экспрессия VEGF в опухолевой ткани не зависела от возраста и менопаузального статуса больных. Авторы полагают, что в нормальной молочной железе ангиогенез находится под гормональным контролем, а при злокачественной трансформации этот контроль утрачивается.

Помимо наиболее известного и распространенного ангиогенного фактора VEGF-A, описанного выше, существует еще несколько членов семейства VEGF – VEGF-B, C и D. Наиболее четко определена к настоящему времени функция VEGF-C: считается, что он стимулирует лимфоангиогенез, взаимодействуя с рецепторами VEGF 3 типа (flt-4), расположенными на клетках эндотелия лимфатических сосудов. В экспериментальных исследованиях на бестимусных мышцах с использованием нового маркера лимфатического эндотелия LYVE-1 показано, что гиперэкспрессия VEGF-C в клетках РМЖ существенно усиливает внутриопухолевый лимфоангиогенез и стимулирует образование метастазов в регионарных лимфатических узлах и легких [44]. Ранее J. Kurebayashi et al. [45] методом ПЦР-анализа продемонстрировали, что в отличие от VEGF-A и B, присутствующих в ткани РМЖ независимо от его стадии, VEGF-C выявляется только в опухолях, метастазировавших в лимфатические узлы, а VEGF-D обнаружен только в воспалительном РМЖ. С другой стороны, по данным R. Valtola et al. [46], экспрессия рецептора VEGF-C действительно повышена в инвазивных и внутрипротоковых карциномах молочной железы по сравнению с нормальной молочной железой и фиброаденомами, но при этом повышенная экспрессия рецепторов VEGF 3 типа наблюдалась на клетках эндотелия кровеносных, а не лимфатических сосудов. В связи с этим авторы полагают, что VEGF-C, так же как и VEGF-A, является ангиогенным фактором преимущественно для кровеносных сосудов, хотя и не исключают его участия в регуляции лимфоангиогенеза.

В целом, роли лимфоангиогенеза и регулирующих его лиганд-рецепторных систем в процессах метастазирования солидных опухолей и, в частности, РМЖ уделяется в последнее время все большее внимание [47].

Таким образом, VEGF играет при раке молочной железы важную и многообразную роль, стимулируя рост и распространение опухоли посредством комплексных паракринных и аутокринных воздействий как непосредственно на эндотелий кровеносных сосудов, так и на клетки опухолей и опухолевой стромы, инфильтрирующие опухоль макрофаги и клетки лимфатических сосудов. Все это позволяет рассматривать VEGF как весьма перспективный биологический маркер для прогноза РМЖ и одну из главных мишеней антиангиогенной противоопухолевой терапии.

Клиническое значение определения VEGF при раке молочной железы. Выше мы уже цитировали ряд работ, в которых на клиническом материале различными методами (иммуногистохимическими, иммуноферментными, гибридными) была продемонстрирована повышенная экспрессия VEGF в ткани рака молочной железы и ее взаимосвязь с традиционными показателями, характеризующими активность неоангиогенеза в опухолевой ткани. Всего, по результатам анализа базы данных Medline, исследование клинического значения тканевого уровня VEGF при РМЖ проводилось 14 группами исследователей. Следует еще раз отметить, что практически все исследователи, проводившие подобные сравнения, независимо от использовавшихся методов, отмечают увеличение экспрессии VEGF в ткани РМЖ по сравнению с окружающей гистологически неизменной тканью молочной железы [12, 13, 15, 25, 48], а также с доброкачественными опухолями [48]. Нет противоречий и в вопросе о прямой корреляции уровня экспрессии VEGF с активностью неоангиогенеза в опухолевой ткани.

Впервые неблагоприятное прогностическое значение высокой экспрессии VEGF при РМЖ было отмечено M. Toi et al. [7, 9]. Проанализировав ретроспективно результаты наблюдения за 328 больными, в опухолях которых иммуногистохимическим методом была оценена экспрессия VEGF, они показали, что при однофакторном анализе прогноз безрецидивной выживаемости у больных с VEGF-положительными опухолями достоверно хуже, чем у больных с VEGF-отрицательными опухолями. Значение VEGF для прогноза безрецидивной выживаемости было продемонстрировано также M. Relf et al. [49], определявшими экспрессию соответствующей РНК в тканях опухолей 64 больных РМЖ. В то же время, по данным A. Obermair et al. [48], уровень VEGF, измеренный иммуноферментным методом, не оказывал существенного влияния на прогноз безрецидивной выживаемости обследованных ими 89 больных РМЖ.

Наиболее интересными следует признать исследования, в которых прогностическое значение VEGF оценивалось в различных клинических группах больных РМЖ с учетом проводимого лечения. Результаты такого детального анализа опубликованы двумя группами G. Gasparini et al. [50–54] и B. Linderholm et al. [55–57]. В работе 1997 г. G. Gasparini et al. [50] представили результаты количественного иммуноферментного определения концентрации VEGF в цитозолях опухолей 260 больных РМЖ без метастазов в лимфатические узлы. Больные были прослежены в среднем в течение 66 месяцев. При этом VEGF в широком диапа-

зоне концентраций (от 5 до 6523 пг/мг белка) был обнаружен в 95 % опухолей. Его уровень не коррелировал с известными прогностическими факторами: возрастом и менопаузным статусом больных, гистологическим типом, размером и рецепторным статусом опухоли, однако оказался статистически достоверным фактором прогноза безрецидивной и общей выживаемости по результатам как однофакторного, так и многофакторного анализа. Таким образом, цитозольный уровень VEGF является показателем прогноза у больных ранними стадиями РМЖ, позволяющим формировать группу повышенного риска рецидивирования и метастазирования.

В последующей публикации этой группы авторов [51] была проведена сравнительная оценка прогностического значения VEGF и другого ангиогенного фактора тимидинфосфорилазы (ТФ – тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток) у больных РМЖ с метастазами в лимфатические узлы, получавших химиотерапию по схеме CMF (137 больных) или гормонотерапию тамоксифеном (164 больных). Цитозольные концентрации VEGF были близкими в обеих группах. В группе больных, получавших тамоксифен, уровень VEGF положительно коррелировал с возрастом больных и находился в обратной зависимости от уровня рецепторов стероидных гормонов. В этой группе уровень VEGF, наряду с количеством пораженных лимфатических узлов и концентрациями РЭ и РП, оказался значимым независимым прогностическим фактором по результатам однофакторного и многофакторного анализа. Наилучших результатов от лечения тамоксифеном следует ожидать у больных с низким уровнем VEGF в опухоли и вовлечением в опухолевый процесс менее трех лимфатических узлов. Низкий уровень VEGF оказался независимым фактором благоприятного прогноза и в группе больных, получавших химиотерапию. В этой группе значимым прогностическим фактором является также ТФ, при этом прогноз благоприятен при высоком уровне этого белка.

В одном из последних исследований G. Gasparini et al. [54] в многофакторную модель прогноза у больных ранними стадиями РМЖ были включены также природные ингибиторы ангиогенеза – тромбоспондины 1 и 2, однако их вклад в предсказание безрецидивной и общей выживаемости не был статистически значимым.

Таким образом, по данным этой исследовательской группы, обобщенным в нескольких обзорных статьях [52–54, 58], VEGF является наиболее перспективным в прогностическом плане показателем активности ангиогенеза при РМЖ. Его высокий уровень свидетельствует о неблагоприятном прогнозе как при раннем, так и при распространенном РМЖ. Среди других регуляторов ангиогенеза определенный вклад в прогноз вносит только ТФ, причем его значение проявляется лишь при химиотерапии распространенного РМЖ.

Прогностическое значение VEGF при нераспространенном РМЖ исследовано и подтверждено также В. Linderholm et al. [55]. Они определили иммуноферментным методом содержание VEGF в цитозолях опухолей 525 больных без метастазов в лимфатических узлах ($T_{1-2}N_0M_0$), 500 из которых не получали никакого послеоперационного лечения. Медиана прослеженности составила 46 месяцев. В отличие от ранее цитированных исследований, они выявили прямую корреляцию между уровнем VEGF и размером опухоли, а также степенью ее злокачественности и обратную корреляцию

уровней VEGF и РЭ. Выживаемость больных с цитозольной концентрацией VEGF ниже медианного уровня (2,4 пг/мкг ДНК) была достоверно выше, чем у больных с более низким уровнем VEGF. При многофакторном анализе уровень VEGF оказался наиболее значимым независимым прогностическим фактором, превосходящим другие известные показатели. Достоверное снижение выживаемости при высоком уровне VEGF в опухоли обнаружено и в прогностически благоприятной группе РЭ-положительных больных.

По данным этих же авторов [55], высокий уровень VEGF имеет неблагоприятное прогностическое значение и при проведении больных ранними стадиями РМЖ локорегиональной лучевой терапии. Было обследовано 302 больных с медианой прослеженности 56 месяцев. VEGF оказался единственным независимым фактором прогноза общей выживаемости (относительный риск 3,6) во всей группе, а также безрецидивной выживаемости – в наиболее прогностически благоприятных группах больных с маленькими опухолями (T_1) и с РЭ-положительными опухолями. Авторы полагают, что высокий внутриопухолевый уровень VEGF может соответствовать радиорезистентному фенотипу и указывать на необходимость дополнительного системного лечения.

В. Linderholm et al. [55–57] обследовали также группу из 362 больных РМЖ с метастазами в лимфатические узлы, 250 из которых получали адъювантную гормонотерапию и 112 – адъювантную химиотерапию. При однофакторном анализе VEGF оказался достоверным фактором прогноза безрецидивной и общей выживаемости во всей популяции больных, а также в группе, получавшей эндокринную терапию. В группе больных, получавших химиотерапию, уровень VEGF оказывал влияние только на общую выживаемость. При многофакторном анализе VEGF сохранял свое значение только для общей выживаемости.

Таким образом, эта группа исследователей также продемонстрировала прогностическую значимость VEGF для различных клинических групп больных РМЖ, что было обобщено в публикации 2000 г., включившей данные о 833 больных различными стадиями РМЖ [56]. В этой работе была продемонстрирована также прогностическая значимость одновременного исследования VEGF и мутантного p53. Относительный риск смерти возрастал в 2,7 раза в группе с высоким содержанием VEGF и положительным p53 и только в 1,7 в группах с одним из этих неблагоприятных факторов.

В кооперированном исследовании [59], включавшем суммарно 495 больных из двух различных клиник, на основании данных однофакторного и многофакторного анализа, включавшего наряду с традиционными показателями также ангиогенин, оФРФ и активаторы плазминогена, было показано, что VEGF является наиболее важным прогностическим параметром для больных РМЖ без метастазов в лимфатические узлы. А недавно еще одна группа исследователей ([60] подтвердила, что внутриопухолевый уровень VEGF вносит дополнительный вклад в т. н. Ноттингемский прогностический индекс, используемый для формирования групп повышенного риска среди больных ранними стадиями РМЖ.

Особое место занимает исследование J. Foekens et al. [61], которые определяли иммуноферментным методом концентрацию VEGF в сохраненных экстрак-

тах 845 больных распространенным РМЖ с развившимся рецидивом заболевания. 618 из этих больных получали адъювантную послеоперационную гормонотерапию тамоксифеном, и 227 больных – послеоперационную химиотерапию. Оказалось, что цитозольная концентрация VEGF в опухолях больных, у которых рецидив возник в течение первого года наблюдения, достоверно выше, чем у больных с более длительным безрецидивным периодом. Отмечено также, что уровень VEGF в первичной опухоли выше у больных с первичным метастазированием во внутренние органы, чем у больных с метастазированием в кости и мягкие ткани. Высокий уровень VEGF, по данным одно- и многофакторного анализа, оказался независимым показателем низкой чувствительности как к тамоксифену, так и к химиотерапии.

В целом, в 13 из 14 работ, опубликованных 8 независимыми группами исследователей, продемонстрировано, что высокий уровень VEGF является независимым фактором неблагоприятного прогноза РМЖ на ранних стадиях и/или его низкой чувствительности к традиционным видам гормон- или химиотерапии при распространенном процессе. В связи с этим предлагалось рассмотреть возможность включения в схемы адъювантной терапии больных с высокой внутриопухолевой концентрацией VEGF различных антиангиогенных препаратов. Следует отметить, что единые методические подходы и критерии, определяющие больных с высоким уровнем VEGF, пока не разработаны, и для их создания потребуются дальнейшие кооперированные исследования.

Параллельно с исследованием клинического значения тканевого уровня VEGF при РМЖ изучается и вопрос о том, отражается ли повышенная экспрессия VEGF в опухоли на уровне этого белка в сыворотке/плазме крови и является ли концентрация циркулирующего VEGF адекватной характеристикой его содержания и активности ангиогенеза в опухоли. В 1996–1997 гг. были опубликованы первые работы, в которых было продемонстрировано повышение уровня VEGF в крови онкологических больных. Так, Y. Yamamoto et al. [62], обследовав большую группу больных и доноров, в т. ч. 137 больных РМЖ, установили, что уровень VEGF в сыворотке крови 8,8 % больных РМЖ превышает установленный ими пороговый уровень 180 пг/мл. Сывороточный уровень VEGF при этом коррелировал с распространенностью процесса и с уровнем экспрессии VEGF в опухолевой ткани, а основной изоформой VEGF в сыворотке был VEGF-165.

L. Dirix et al. [63] обследовали группу из 132 больных метастатическим раком с различным первичным диагнозом. Повышенным они считали уровень VEGF, превышающий 95 % доверительный интервал контрольной группы и составляющий 500 пг/мл. VEGF был повышен у 57 % больных с нелеченным метастатическим раком, независимо от его локализации. На фоне лечения уровень VEGF возрастал у 2/3 больных с прогрессированием заболевания и менее чем у 10 % пациентов с положительной динамикой.

P. Salven et al. [64] также показали, что при различных типах опухолей (в т. ч. при РМЖ) сывороточный уровень VEGF при диссеминированном раке (17–1711 пг/мл; медиана – 214 пг/мл) достоверно выше, чем у здоровых доноров (1–177 пг/мл; медиана – 17 пг/мл) и у больных с локализованным процессом (8–664 пг/мл; медиана – 158 пг/мл). У 74 % нелеченных больных

диссеминированным раком уровень VEGF в сыворотке крови превышал 200 пг/мл, а на фоне успешного лечения – снижался. Аналогичные закономерности отмечены и A. Kraft et al. [65]: по их данным, повышенный уровень VEGF отмечается в сыворотке 0–20 % больных с локализованным опухолевым процессом и 11–65 % больных с метастатическим процессом. Однако следует отметить, что в этом исследовании уровни VEGF у здоровых доноров (30–1752 пг/мл; медиана – 294 пг/мл; верхний 95 % доверительный интервал – 883 пг/мл) были существенно выше, чем у других авторов. В этом исследовании так же, как и в работе B. Zebrowski et al. [66], продемонстрировано существенное увеличение концентрации VEGF в асцитических жидкостях у онкологических больных по сравнению с асцитом неопухолевого происхождения.

В более поздней работе P. Salven et al. [67] представлены результаты определения концентрации VEGF в сыворотке крови 105 больных доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы. Показано, что уровни VEGF в сыворотке крови больных метастатическим РМЖ (7–1347 пг/мл; медиана – 186 пг/мл) достоверно повышены по сравнению с больными доброкачественными опухолями (2–328 пг/мл; медиана – 57 пг/мл). Уровни VEGF у больных местнораспространенным РМЖ (11–539 пг/мл; медиана – 104 пг/мл) также выше, чем у больных доброкачественными опухолями, однако различие статистически недостоверно. У больных метастатическим раком, получающих специфическое лечение, уровень VEGF был достоверно ниже, чем у больных, получающих только симптоматическое лечение. Интересно также, что при местнораспространенном процессе уровень VEGF в сыворотке крови больных инвазивным протоковым раком (медиана – 107 пг/мл) был достоверно выше, чем у больных инвазивным дольковым раком (медиана – 44 пг/мл), причем у последних он был даже ниже, чем при доброкачественных опухолях. Это наблюдение хорошо согласуется с данными A. Lee et al. [68], показавшими, что в ткани протокового РМЖ содержание мРНК и белка VEGF достоверно выше, чем в ткани долькового рака. При этом протоковый и дольковый рак не различались по плотности микрососудов, и только в протоковом раке отмечалась прямая корреляция между уровнем мРНК и белка VEGF и показателями плотности сосудов. Можно предполагать, что VEGF является регулятором ангиогенеза преимущественно в протоковом РМЖ.

Интересны сравнительные исследования, в которых одновременно определяли содержание/экспрессию VEGF в опухолевой ткани и сыворотке крови. G. Callagy et al. [69], определявшие тканевую экспрессию VEGF иммуногистохимическим методом, пришли к выводу, что именно этот показатель, но не сывороточная концентрация VEGF, коррелирует с плотностью микрососудов и стадией РМЖ и является поэтому более надежным прогностическим фактором, чем уровень VEGF в сыворотке крови. Они не обнаружили также взаимосвязи уровня VEGF в сыворотке и его экспрессии в опухоли.

Наиболее репрезентативное сравнительное исследование проведено J. Adams et al. [70]. Они определяли содержание VEGF в сыворотке и плазме крови и экспрессию VEGF в опухоли (иммуногистохимически) 201 больной локализованным и распространенным РМЖ, доброкачественными опухолями молочной же-

лезы и здоровых женщин. При метастатическом РМЖ отмечено достоверное повышение уровня VEGF как в плазме, так и в сыворотке крови по сравнению с нормой. Содержание VEGF в плазме крови при метастатическом РМЖ было достоверно повышено также по сравнению с больными доброкачественными опухолями и локализованным РМЖ. При локализованном РМЖ наблюдалось только увеличение уровня VEGF в плазме крови по сравнению с контролем. Авторы полагают, что измерение VEGF в плазме крови в большей степени отражает его продукцию опухолью, т. к. сывороточный VEGF имеет преимущественно тромбоцитарное происхождение. Парадоксально, но наиболее высокие уровни VEGF в сыворотке и плазме крови были обнаружены у больных РМЖ, находящихся в ремиссии на фоне лечения тамоксифеном. Уровень циркулирующего VEGF не коррелировал ни с одним из известных клинико-патологических факторов, включая микрососудистую плотность и тканевую экспрессию VEGF.

Таким образом, до настоящего времени не доказана возможность использования показателей содержания VEGF в крови (как в сыворотке, так и в плазме) в качестве адекватной замены тканевой экспрессии этого белка при оценке активности ангиогенеза в РМЖ и прогнозировании исхода заболевания и эффективности терапии.

VEGF-зависимый ангиогенез как мишень противоопухолевой терапии при раке молочной железы. Учитывая важнейшую роль ангиогенеза в поддержании роста и распространения РМЖ и ключевую роль VEGF в этом процессе, многие авторы уже довольно давно пришли к выводу, что целенаправленное подавление экспрессии VEGF и/или его эффектов может стать перспективным подходом к разработке новых схем адъювантной терапии этого заболевания [71, 72]. Было предложено использовать в качестве антиангиогенных агентов вещества, относительно неспецифически блокирующие взаимодействие различных факторов роста с тирозинкиназными рецепторами, в частности, менее токсичные аналоги сурамина. Предполагалось также, что антиангиогенные агенты могут быть особенно эффективны при комбинировании их с препаратами, активируемыми в условиях гипоксии, т. к. подавление ангиогенеза будет создавать благоприятные для активации этих препаратов условия. Особо подчеркивался тот факт, что чисто антиангиогенная терапия, скорее всего, приведет не к регрессии опухоли, а к остановке ее дальнейшего роста. В связи с этим указывалось на необходимость разработки клинических и биохимических критериев оценки эффективности антиангиогенных препаратов.

В настоящее время только в США клинические испытания, преимущественно I фазы, проходят более 20 препаратов, тем или иным образом воздействующих на ангиогенез [73]. Среди них такие достаточно специфичные препараты как моноклональные антитела к VEGF (Genetech) и его рецепторам (IMC-1C11), ингибиторы внутренней тирозинкиназы рецептора VEGF (например, ZD6474), блокаторы передачи митогенного сигнала VEGF (SU6668 и SU5416), природные (Neovastat) и синтетические (Marimastat, Prinimastat, BMS-275291, COL-3) ингибиторы матриксных протеиназ, природные (ангиостатин и эндостатин) и синтетические (TNP-470) ингибиторы пролиферации или индукторы апоптоза (Combrestatin) эндотелиальных клеток и

еще целый ряд препаратов с различным или неясным механизмом действия.

J. Folkman [74] подразделяет антиангиогенные препараты на прямые и непрямые ингибиторы ангиогенеза. К прямым ингибиторам он относит вещества, непосредственно влияющие на эндотелиальные клетки. Это уже упоминавшиеся ангиостатин, эндостатин, TNP-470, Combrestatin, а также такие природные ингибиторы ангиогенеза, как тромбоспондины, фактор пигментного эпителия. Характерной особенностью подобных препаратов является то, что они, как правило, не вызывают резистентность у эндотелиальных клеток и могут поэтому использоваться в течение длительного времени. К непрямым ингибиторам относят препараты, влияющие на продукцию ангиогенных факторов опухолевыми клетками или блокирующие действие этих факторов на той или иной стадии. Это моноклональные антитела или антисмысловые нуклеотиды к VEGF и его рецепторам. Поскольку действие непрямых ингибиторов непосредственно связано с опухолевой клеткой и ее способностью продуцировать ангиогенные факторы, вероятность возникновения резистентности к этим препаратам примерно такая же, как и для традиционных противоопухолевых агентов.

Интерес к антиангиогенной противоопухолевой терапии в настоящее время настолько велик, что количество публикаций, посвященных предклиническим и клиническим исследованиям в этой области, измеряется сотнями, поэтому в данном обзоре мы остановимся только на работах, непосредственно относящихся к РМЖ.

Наиболее продвинувшимся в клиническом плане является препарат с неизвестным механизмом антиангиогенного действия – талидомид. В 1970-х гг. он использовался в качестве седативного средства и был запрещен из-за своего побочного тератогенного действия, которое и было обусловлено его антиангиогенными свойствами. В настоящее время предпринимаются попытки использовать антиангиогенный потенциал талидомида при лечении злокачественных опухолей, и он проходит уже II фазу клинических испытаний [75]. Среди 66 пациентов, включенных в данное исследование и получавших ежедневно 100 мг талидомида, было 12 больных РМЖ. Объективной реакции на препарат у больных РМЖ отмечено не было, хотя частичный ответ или стабилизация наблюдались у 6 из 18 больных раком почки, включенных в то же исследование.

В то же время ранее [76] в экспериментах по индукции ангиогенеза в роговице кролика под действием VEGF-продуцирующего клонона клеток MCF-7 было показано, что аналог талидомида линомид в дозе 100 мг/кг массы тела эффективно ингибирует этот процесс.

M. Asano et al. [77], показали, что анти-VEGF моноклональное антитело MV833 подавляет рост ксенотрансплантатов РМЖ человека у бестимусных мышей. При этом, однако, ингибирующий эффект MV833 не коррелировал ни с количеством VEGF, секретируемого опухолью, ни с экспрессией рецептора VEGF. В других экспериментах [78] при трансплантации в подкожную дорсальную камеру бестимусных мышей сфероидов, сформированных клетками РМЖ линий MCF-7, ZR-75 и SK-BR-3, было показано, что моноклональное антитело к VEGF A.4.6.1 в ежедневной дозе 200 мкг существенно подавляет ангиогенную активность этих клеточных линий и усиливает противоопухолевую активность доксорубина на этих моделях.

Значительная противоопухолевая активность на ксенографтах РМЖ отмечена и у низкомолекулярного специфического ингибитора тирозинкиназы рецепторов VEGF (как 1, так и 2 типа) – ZD4190 [79]. Однократное пероральное введение этого препарата в дозах, не оказывающих прямого антипролиферативного действия на опухолевые клетки, существенно подавляло рост сформировавшихся опухолей размером около 0,5 см³. Антиангиогенной активностью по отношению к ксенографтам РМЖ обладает еще один тирозинкиназный ингибитор – достаточно известный и проходящий уже клинические испытания препарат ZD1839 (Iressa), представляющий собой селективный ингибитор тирозинкиназы рецептора ЭФР [80]. Предполагается, что этот препарат не воздействует напрямую на рецепторы VEGF, а подавляет индукцию синтеза VEGF под действием лигандов рецептора ЭФР. Аналогичным опосредованным действием на ангиогенез обладает, по-видимому, и другой блокатор ЭФР-зависимого пути передачи митогенного сигнала герцептин – гуманизированное моноклональное антитело к ErbB2/neu [81].

Эффективными ингибиторами ангиогенеза являются также препараты, нарушающие функции микротрубочек. Так, еще в 1997 г. Klauber N. et al. показали, что обладающие подобными свойствами 2-метоксистероид и таксол ингибируют VEGF индуцированный ангиогенез на 54 и 37 %, соответственно [82]. При этом 2-метоксистероид подавлял рост РМЖ человека, имплантированного бестимусным мышам на 60 %. Антиангиогенные свойства таксола были продемонстрированы также D. Lau et al. [83] на мышах с хорошо васкуляризированной трансгенной опухолью молочной железы Met-1. Эффект проявлялся при нецитотоксических дозах таксола (3–6 мг/кг/день) и был связан с подавлением секреции VEGF.

Это свойство таксола было предложено использовать для оценки эффективности лечения больных метастатическим РМЖ [84]. В их исследование было включено 14 больных, получавших монотерапию таксолом в дозе 175 мг/м² в/в в течение трех курсов продолжительностью 21 день каждый. У всех больных иммуноферментным методом определяли сывороточный уровень VEGF до начала лечения и после каждого из 21-дневных курсов. У 3 больных был отмечен частичный ответ на лечение, у 6 – стабилизация и у 5 – прогрессирование заболевания. Уровень VEGF в сыровотке до начала лечения был существенно повышен у 8 из 14 больных. Средний уровень VEGF снизился после лечения у больных с частичным эффектом и стабилизацией и достоверно не изменился у больных с прогрессированием. Более того, процент нормализации уровня VEGF или его снижения более чем на 50 % был достоверно выше у больных с частичным эффектом (5/9), чем у больных с прогрессированием (0/5). Авторы полагают, что стабилизирующий эффект таксола у больных распространенным РМЖ может быть связан с подавлением секреции VEGF и, соответственно, с торможением ангиогенеза.

В опубликованных [85] экспериментах на иммунодефицитных мышах продемонстрирована возможность использования генной терапии для подавления ангиогенеза и торможения роста РМЖ. Мышам со сформировавшимися опухолями Мса-4 дважды с интервалом в 7 дней вводили внутри опухоли плазмиду, содержащую ген природного ингибитора ангиогенеза эндостатина. Через 14 дней после первого введения обнаружено

снижение веса опухолей у подопытных мышей на 51 % по сравнению с контрольной группой. При этом наблюдалось увеличение расстояния между опухолевыми клетками и ближайшими сосудами, уменьшение общей плотности сосудов и усиление апоптоза в опухолях, содержащих и экспрессирующих ген эндостатина.

Другим генноинженерным подходом к антиангиогенной терапии РМЖ является использование антисмысловой кДНК к VEGF. S.A. Im et al. [86] трансфицировали клетки РМЖ человека линии MDA231-MB аденовирусным вектором, содержащим такую кДНК к VEGF-165 (Ad5CMV-alphaVEGF). В системе *in vitro* эта трансфекция приводила к снижению секреции VEGF без существенного влияния на рост клеток. Инъекция Ad5CMV-alphaVEGF *in vivo* в опухоли, образованные клетками MDA231-MB у бестимусных мышей, приводила к подавлению их роста, снижению экспрессии белка VEGF в опухолевой ткани и уменьшению микрососудистой плотности по сравнению с группой, которой вводили вектор, не содержащий анти-VEGF кДНК.

Таким образом, экспериментально доказана возможность использования различных видов прямой и непрямой антиангиогенной терапии в лечении больных РМЖ. К сожалению, ни один из этих методов еще не подтвердил своей эффективности в клинике. Более того, большинство авторов склоняются к тому, что антиангиогенная терапия (в особенности, прямая), являющаяся при больших опухолях преимущественно цитостатической, а не цитотоксической, должна использоваться не как самостоятельный метод лечения, а как важное дополнение к стандартным схемам терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pintucci G., Bikfalvi A., Klein S., Rifkin D.B. Angiogenesis and the fibrinolytic system // *Semin. Thromb. Hemost.* 1996. V. 22. № 6. P. 517-524.
2. Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis // *Breast Cancer Res. Treat.* 1995. V. 36. № 2. P. 127-137.
3. Vandenbunder B., Wernert N., Queva C., Desbiens X., Stehelin D. Does the transcription factor c-ets1 take part in the regulation of angiogenesis and tumor invasion? // *Folia Biol. (Praha)*. 1994. V. 40. № 5. P. 301-313.
4. Sato Y. Transcription factor ETS-1 as a molecular target for angiogenesis inhibition // *Hum. Cell*. 1998. V. 11. № 4. P. 207-214.
5. Iwasaka C., Tanaka K., Abe M., Sato Y. Ets-1 regulates angiogenesis by inducing the expression of urokinase-type plasminogen activator and matrix metalloproteinase-1 and the migration of vascular endothelial cells // *J. Cell Physiol.* 1996. V. 169. № 3. P. 522-531.
6. Mignatti P., Rifkin D.B. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis // *Enzyme Protein*. 1996. V. 49. P. 117-137.
7. Toi M., Hoshina S., Takayanagi T., Tominaga T. Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis and with early relapse in primary breast cancer // *Jpn. J. Cancer Res.* 1994. V. 85. № 10. P. 1045-1049.
8. Toi M., Inada K., Hoshina S., Suzuki H., Kondo S., Tominaga T. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor are frequently coexpressed in highly vascularized human breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 1995. V. 1. № 9. P. 961-964.
9. Toi M., Inada K., Suzuki H., Tominaga T. Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression // *Breast Cancer Res. Treat.* 1995. V. 36. № 2. P. 193-204.
10. Toi M., Kondo S., Suzuki H., Yamamoto Y., Inada K., Imazawa T., Taniguchi T., Tominaga T. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor in primary breast cancer // *Cancer*. 1996. V. 77. № 6. P. 1101-1106.
11. Toi M., Yamamoto Y., Taniguchi T., Saji S., Hayashi K., Tominaga T. Regulation of endothelial growth factor expressions in breast cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996. V. 23. Suppl. 1. P. 75-79.
12. Yoshiji H., Gomez D.E., Shibuya M., Thorgeirsson U.P. Expression of vascular endothelial growth factor, its receptor, and other angiogenic

- factors in human breast cancer // *Cancer Res.* 1996. V. 56. № 9. P. 2013-2016.
13. Anan K., Morisaki T., Katano M., Ikubo A., Kitsuki H., Uchiyama A., Kuroki S., Tanaka M., Torisu M. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor are potential angiogenic and metastatic factors in human breast cancer // *Surgery.* 1996. V. 119. № 3. P. 333-339.
 14. Anan K., Morisaki T., Katano M., Ikubo A., Tsukahara Y., Kojima M., Uchiyama A., Kuroki S., Torisu M., Tanaka M. Assessment of c-erbB2 and vascular endothelial growth factor mRNA expression in fine-needle aspirates from early breast carcinomas: pre-operative determination of malignant potential // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998. V. 24. № 1. P. 28-33.
 15. Guidi A.J., Schnitt S.J., Fischer L., Tognazzi K., Harris J.R., Dvorak H.F., Brown L.F. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in patients with ductal carcinoma in situ of the breast // *Cancer.* 1997. V. 80. № 10. P. 1945-1953.
 16. Zhang H.T., Craft P., Scott P.A., Ziche M., Weich H.A., Harris A.L., Bicknell R. Enhancement of tumor growth and vascular density by transfection of vascular endothelial cell growth factor into MCF-7 human breast carcinoma cells // *J. Natl. Cancer Inst.* 1995. V. 87. № 3. P. 213-219.
 17. Wang G., Dong Z., Xu G., Yang Z., Shou C., Wang N., Liu T. The effect of antibody against vascular endothelial growth factor on tumor growth and metastasis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1998. V. 124. № 11. P. 615-620.
 18. Wang G., Yang Z., Shou C. [The effect of antibody against vascular endothelial growth factor (VEGF) on tumor metastasis] // *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih.* 1997. V. 19. № 6. P. 407-409.
 19. Lichtenbeld H.C., Barendsz-Janson A.F., van Essen H., Struijker Boudier H., Griffioen A.W., Hillen H.F. Angiogenic potential of malignant and non-malignant human breast tissues in an *in vivo* angiogenesis model // *Int. J. Cancer.* 1998. V. 77. № 3. P. 455-459.
 20. Brown L.F., Guidi A.J., Schnitt S.J., Van De Water L., Iruela-Arispe M.L., Yeo T.K., Tognazzi K., Dvorak H.F. Vascular stroma formation in carcinoma in situ, invasive carcinoma, and metastatic carcinoma of the breast // *Clin. Cancer Res.* 1999. V. 5. № 5. P. 1041-1056.
 21. Kranz A., Mattfeldt T., Waltenberger J. Molecular mediators of tumor angiogenesis: enhanced expression and activation of vascular endothelial growth factor receptor KDR in primary breast cancer // *Int. J. Cancer.* 1999. V. 84. № 3. P. 293-298.
 22. Xie B., Tam N.N., Tsao S.W., Wong Y.C. Co-expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (flk-1 and flt-1) in hormone-induced mammary cancer in the Noble rat // *Br. J. Cancer.* 1999. V. 81. № 8. P. 1335-1343.
 23. Speirs V., Atkin S.L. Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Flt-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumours // *Br. J. Cancer.* 1999. V. 80. № 5-6. P. 898-903.
 24. Leek R.D., Hunt N.C., Landers R.J., Lewis C.E., Royds J.A., Harris A.L. Macrophage infiltration is associated with VEGF and EGFR expression in breast cancer // *J. Pathol.* 2000. V. 190. № 4. P. 430-436.
 25. Scott P.A., Gleadle J.M., Bicknell R., Harris A.L. Role of the hypoxia sensing system, acidity and reproductive hormones in the variability of vascular endothelial growth factor induction in human breast carcinoma cell lines // *Int. J. Cancer.* 1998. V. 75. № 5. P. 706-712.
 26. Bos R., Zhong H., Hanrahan C.F., Mommers E.C., Semenza G.L., Pinedo H.M., Abeloff M.D., Simons J.W., van Diest P.J., van der Wall E. Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis // *J. Natl. Cancer Inst.* 2001. V. 93. № 4. P. 309-314.
 27. Biroccio A., Candiloro A., Mottolse M., Sapora O., Albini A., Zupi G., Del Bufalo D. Bcl-2 overexpression and hypoxia synergistically act to modulate vascular endothelial growth factor expression and *in vivo* angiogenesis in a breast carcinoma line // *FASEB J.* 2000. V. 14. № 5. P. 652-660.
 28. Pidgeon G.P., Barr M.P., Harmey J.H., Foley D.A., Bouchier Hayes D.J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) upregulates BCL-2 and inhibits apoptosis in human and murine mammary adenocarcinoma cells // *Br. J. Cancer.* 2001. V. 85. № 2. P. 273-278.
 29. Yen L., You X.L., Al Moustafa A.E., Batist G., Hynes N.E., Mader S., Meloche S., Alaoui-Jamali M.A. Heregulin selectively upregulates vascular endothelial growth factor secretion in cancer cells and stimulates angiogenesis // *Oncogene.* 2000. V. 19. № 31. P. 3460-3469.
 30. Laughner E., Taghavi P., Chiles K., Mahon P.C., Semenza G.L. HIF-1 (HIF-1alpha) synthesis: novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression // *Mol. Cell Biol.* 2001. V. 21. № 12. P. 3995-4004.
 31. Blancher C., Moore J.W., Robertson N., Harris A.L. Effects of ras and von Hippel-Lindau (VHL) Gene Mutations on Hypoxia-inducible Factor (HIF)-1alpha, HIF-2alpha, and Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Their Regulation by the Phosphatidylinositol 3'-Kinase/Akt Signaling Pathway // *Cancer Res.* 2001. V. 61. № 19. P. 7349-7355.
 32. Donovan D., Harmey J.H., Toomey D., Osborne D.H., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D.J. TGF beta-1 regulation of VEGF production by breast cancer cells [see comments] // *Ann. Surg. Oncol.* 1997. V. 4. № 8. P. 621-627.
 33. de Jong J.S., van Diest P.J., van der Valk P., Baak J.P. Expression of growth factors, growth inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. I: An inventory in search of autocrine and paracrine loops // *J. Pathol.* 1998. V. 184. № 1. P. 44-52.
 34. de Jong J.S., van Diest P.J., van der Valk P., Baak J.P. Expression of growth factors, growth-inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. II: Correlations with proliferation and angiogenesis // *J. Pathol.* 1998. V. 184. № 1. P. 53-57.
 35. De Jong J.S., van Diest P.J., van der Valk P., Baak J.P. Expression of growth factors, growth factor receptors and apoptosis related proteins in invasive breast cancer: relation to apoptotic rate // *Breast Cancer Res. Treat.* 2001. V. 66. № 3. P. 201-208.
 36. Hyder S.M., Stancel G.M. Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex-steroid hormones // *Histol. Histopathol.* 2000. V. 15. № 1. P. 325-234.
 37. Ruohola J.K., Valve E.M., Karkkainen M.J., Joukov V., Alitalo K., Harkonen P.L. Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells // *Mol. Cell Endocrinol.* 1999. V. 149. № 1-2. P. 29-40.
 38. Hyder S.M., Nawaz Z., Chiappetta C., Stancel G.M. Identification of functional estrogen response elements in the gene coding for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor // *Cancer Res.* 2000. V. 60. № 12. P. 3183-3190.
 39. Kurebayashi J., Kunisue H., Yamamoto S., Kurosumi M., Otsuki T., Sonoo H. Paradoxical hormone responses of KPL-1 breast cancer cells in vivo: a significant role of angiogenesis in tumor growth // *Oncology.* 2000. V. 59. № 2. P. 158-165.
 40. Hyder S.M., Murthy L., Stancel G.M. Progesterone regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells // *Cancer Res.* 1998. V. 58. № 3. P. 392-395.
 41. Hyder S.M., Chiappetta C., Stancel G.M. Pharmacological and endogenous progestins induce vascular endothelial growth factor expression in human breast cancer cells // *Int. J. Cancer.* 2001. V. 92. № 4. P. 469-473.
 42. Heer K., Kumar H., Speirs V., Greenman J., Drew P.J., Fox J.N., Carleton P.J., Monson J.R., Kerin M.J. Vascular endothelial growth factor in premenopausal women--indicator of the best time for breast cancer surgery? // *Br. J. Cancer.* 1998. V. 78. № 9. P. 1203-1207.
 43. Greb R.R., Maier L., Wallwiener D., Kiesel L. Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) mRNA expression levels decrease after menopause in normal breast tissue but not in breast cancer lesions // *Br. J. Cancer.* 1999. V. 81. № 2. P. 225-231.
 44. Skobe M., Hawighorst T., Jackson D.G., Prevo R., Janes L., Velasco P., Riccardi L., Alitalo K., Claffey K., Detmar M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis // *Nat. Med.* 2001. V. 7. № 2. P. 192-198.
 45. Kurebayashi J., Otsuki T., Kunisue H., Mikami Y., Tanaka K., Yamamoto S., Sonoo H. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) family members in breast cancer // *Jpn. J. Cancer Res.* 1999. V. 90. № 9. P. 977-981.
 46. Valtola R., Salven P., Heikkila P., Taipale J., Joensuu H., Rehn M., Pihlajaniemi T., Weich H., deWaal R., Alitalo K. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer // *Am. J. Pathol.* 1999. V. 154. № 5. P. 1381-1390.
 47. Ohhashi T. [Lymphodynamic factors governing lymphatic spread of carcinoma cells] // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 2001. V. 102. № 6. P. 435-439.
 48. Obermair A., Kucera E., Mayerhofer K., Speiser P., Seifert M., Czerwenka K., Kaider A., Leodolter S., Kainz C., Zeillinger R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer: correlation with disease-free survival // *Int. J. Cancer.* 1997. V. 74. № 4. P. 455-458.
 49. Relf M., LeJeune S., Scott P.A., Fox S., Smith K., Leek R., Moghadam A., Whitehouse R., Bicknell R., Harris A.L. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis // *Cancer Res.* 1997. V. 57. № 5. P. 963-969.
 50. Gasparini G., Toi M., Gion M., Verderio P., Dittadi R., Hanatani M., Matsubara I., Vinante O., Bonaldi E., Boracchi P., Gatti C., Suzuki H., Tominaga T. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. V. 89. № 2. P. 139-147.
 51. Gasparini G., Toi M., Miceli R., Vermeulen P.B., Dittadi R., Biganzoli E., Morabito A., Fanelli M., Gatti C., Suzuki H., Tominaga T., Dirix L.Y., Gion M. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase in patients with node-positive breast

- cancer treated with either adjuvant chemotherapy or hormone therapy // *Cancer J. Sci. Am.* 1999. V. 5. № 2. P. 101-111.
52. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer // *Oncologist*. 2000. V. 5. Suppl. 1. P. 37-44.
 53. Gasparini G. Clinical significance of determination of surrogate markers of angiogenesis in breast cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001. V. 37. № 2. P. 97-114.
 54. Gasparini G., Toi M., Biganzoli E., Dittadi R., Fanelli M., Morabito A., Boracchi P., Gion M. Thrombospondin-1 and -2 in node-negative breast cancer: correlation with angiogenic factors, p53, cathepsin D, hormone receptors and prognosis // *Oncology*. 2001. V. 60. № 1. P. 72-80.
 55. Linderholm B., Tavelin B., Grankvist K., Henriksson R. Does vascular endothelial growth factor (VEGF) predict local relapse and survival in radiotherapy-treated node-negative breast cancer? // *Br. J. Cancer*. 1999. V. 81. № 4. P. 727-732.
 56. Linderholm B., Lindh B., Tavelin B., Grankvist K., Henriksson R. p53 and vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma // *Int. J. Cancer*. 2000. V. 89. № 1. P. 51-62.
 57. Linderholm B., Grankvist K., Wilking N., Johansson M., Tavelin B., Henriksson R. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment // *J. Clin. Oncol.* 2000. V. 18. № 7. P. 1423-1431.
 58. Lococo N., Fanelli M., Gasparini G. Clinical significance of angiogenic factors in breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 1998. V. 52. № 1-3. P. 159-173.
 59. Eppenberger U., Kueng W., Schlaeppli J.M., Roesel J.L., Benz C., Mueller H., Matter A., Zuber M., Luescher K., Litschgi M., Schmitt M., Foekens J.A., Eppenberger-Castori S. Markers of tumor angiogenesis and proteolysis independently define high- and low-risk subsets of node-negative breast cancer patients // *J. Clin. Oncol.* 1998. V. 16. № 9. P. 3129-3136.
 60. Coradini D., Boracchi P., Daidone M.G., Pellizzaro C., Miodini P., Ammatuna M., Tomasic G., Biganzoli E. Contribution of vascular endothelial growth factor to the Nottingham prognostic index in node-negative breast cancer // *Br. J. Cancer*. 2001. V. 85. № 6. P. 795-797.
 61. Foekens J.A., Peters H.A., Grebenchtchikov N., Look M.P., Meijer van Gelder M.E., Geurts Moespot A., van der Kwast T.H., Sweep C.G., Klijn J.G. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer // *Cancer Res.* 2001. V. 61. № 14. P. 5407-5414.
 62. Yamamoto Y., Toi M., Kondo S., Matsumoto T., Suzuki H., Kitamura M., Tsuruta K., Taniguchi T., Okamoto A., Mori T., Yoshida M., Ikeda T., Tominaga T. Concentrations of vascular endothelial growth factor in the sera of normal controls and cancer patients // *Clin. Cancer Res.* 1996. V. 2. № 5. P. 821-826.
 63. Dirix L.Y., Vermeulen P.B., Pawinski A., Prove A., Benoy I., De Pooter C., Martin M., Van Oosterom A.T. Elevated levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera of cancer patients // *Br. J. Cancer*. 1997. V. 76. № 2. P. 238-243.
 64. Salven P., Manpaa H., Orpaa A., Alitalo K., Joensuu H. Serum vascular endothelial growth factor is often elevated in disseminated cancer // *Clin. Cancer Res.* 1997. V. 3. № 5. P. 647-651.
 65. Kraft A., Weindel K., Ochs A., Marth C., Zmija J., Schumacher P., Unger C., Marme D., Gastl G. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease // *Cancer*. 1999. V. 85. № 1. P. 178-187.
 66. Zebrowski B.K., Yano S., Liu W., Shaheen R.M., Hicklin D.J., Putnam J.B. Jr., Ellis L.M. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions // *Clin. Cancer Res.* 1999. V. 5. № 11. P. 3364-3368.
 67. Salven P., Perhoniemi V., Tykka H., Maenpaa H., Joensuu H. Serum VEGF levels in women with a benign breast tumor or breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 1999. V. 53. № 2. P. 161-166.
 68. Lee A.H., Dublin E.A., Bobrow L.G., Poulsom R. Invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast show distinct patterns of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis // *J. Pathol.* 1998. V. 185. № 4. P. 394-401.
 69. Callagy G., Dimitriadis E., Harmey J., Bouchier-Hayes D., Leader M., Kay E. Immunohistochemical measurement of tumor vascular endothelial growth factor in breast cancer. A more reliable predictor of tumor stage than microvessel density or serum vascular endothelial growth factor // *Appl. Immunohistochem. Molecul. Morphol.* 2000. V. 8. № 2. P. 104-109.
 70. Adams J., Carder P.J., Downey S., Forbes M.A., MacLennan K., Allgar V., Kaufman S., Hallam S., Bicknell R., Walker J.J., Cairnduff F., Selby P.J., Perren T.J., Lansdown M., Banks R.E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen // *Cancer Res.* 2000. V. 60. № 11. P. 2898-2905.
 71. Harris A.L. Anti-angiogenesis therapy and strategies for integrating it with adjuvant therapy // *Recent Results Cancer Res.* 1998. V. 152. P. 341-352.
 72. Harris A.L., Zhang H., Moghaddam A., Fox S., Scott P., Pattison A., Gatter K., Stratford I., Bicknell R. Breast cancer angiogenesis—new approaches to therapy via antiangiogenesis, hypoxic activated drugs, and vascular targeting // *Breast Cancer Res. Treat.* 1996. V. 38. № 1. P. 97-108.
 73. Kerbel R.S., Vitoria Petit A., Klement G., Rak J. 'Accidental' anti-angiogenic drugs. anti-oncogene directed signal transduction inhibitors and conventional chemotherapeutic agents as examples // *Eur. J. Cancer*. 2000. V. 36. № 10. P. 1248-1257.
 74. Folkman J. Angiogenesis // *Harrison's Textbook of Internal Medicine*, 15-th ed. / ed. by E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. N. Y.: McGraw-Hill, 2001. P. 517-530.
 75. Eisen T., Boshoff C., Mak I., Sapunar F., Vaughan M.M., Pyle L., Johnston S.R., Ahern R., Smith I.E., Gore M.E. Continuous low dose Thalidomide: a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer // *Br. J. Cancer*. 2000. V. 82. № 4. P. 812-817.
 76. Ziche M., Donnini S., Morbidelli L., Parenti A., Gasparini G., Ledda F. Linomide blocks angiogenesis by breast carcinoma vascular endothelial growth factor transfectants // *Br. J. Cancer*. 1998. V. 77. № 7. P. 1123-1129.
 77. Asano M., Yukita A., Suzuki H. Wide spectrum of antitumor activity of a neutralizing monoclonal antibody to human vascular endothelial growth factor // *Jpn. J. Cancer Res.* 1999. V. 90. № 1. P. 93-100.
 78. Borgstrom P., Gold D.P., Hillan K.J., Ferrara N. Importance of VEGF for breast cancer angiogenesis in vivo: implications from intravital microscopy of combination treatments with an anti-VEGF neutralizing monoclonal antibody and doxorubicin // *Anticancer Res.* 1999. V. 19. № 5B. P. 4203-4214.
 79. Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M., Kendrew J., Curwen J.O., Hennequin L.F., Thomas A.P., Stokes E.S., Curry B., Richmond G.H., Wadsworth P.F. ZD4190: an orally active inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling with broad-spectrum antitumor efficacy // *Cancer Res.* 2000. V. 60. № 4. P. 970-975.
 80. Ciardiello F., Caputo R., Bianco R., Damiano V., Fontanini G., Cuccato S., De Placido S., Bianco A.R., Tortora G. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor // *Clin. Cancer Res.* 2001. V. 7. № 5. P. 1459-1465.
 81. Kerbel R.S. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis // *Cancer Res.* 2001. V. 61. № 13. P. 5090-5101.
 82. Klausner N., Parangi S., Flynn E., Hamel E., D'Amato R.J. Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol // *Cancer Res.* 1997. V. 57. № 1. P. 81-86.
 83. Lau D.H., Xue L., Young L.J., Burke P.A., Cheung A.T. Paclitaxel (Taxol): an inhibitor of angiogenesis in a highly vascularized transgenic breast cancer // *Cancer Biother. Radiopharm.* 1999. V. 14. № 1. P. 31-36.
 84. Lissoni P., Fugamalli E., Malugani F., Ardizzone A., Secondino S., Tancini G., Gardani G.S. Chemotherapy and angiogenesis in advanced cancer: vascular endothelial growth factor (VEGF) decline as predictor of disease control during taxol therapy in metastatic breast cancer // *Int. J. Biol. Markers*. 2000. V. 15. № 4. P. 308-311.
 85. Ding I., Sun J.Z., Fenton B., Liu W.M., Kimsely P., Okunieff P., Min W. Intratumoral administration of endostatin plasmid inhibits vascular growth and perfusion in MCA-4 murine mammary carcinomas // *Cancer Res.* 2001. V. 61. № 2. P. 526-531.
 86. Im S.A., Kim J.S., Gomez Manzano C., Fueyo J., Liu T.J., Cho M.S., Seong C.M., Lee S.N., Hong Y.K., Yung W.K. Inhibition of breast cancer growth in vivo by antiangiogenesis gene therapy with adenovirus-mediated antisense-VEGF // *Br. J. Cancer*. 2001. V. 84. № 9. P. 1252-1257.

Поступила в редакцию 16 ноября 2013 г.

Gershtein E.S., Kushlinskiy D.N., Adamyan L.V., Ognerubov N.A. VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR—CLINICALLY VALUABLE MARKER IN MALIGNANT NEOPLASMS

Results of authors' investigations and the most representative literature data indicating that the key positive neoangiogenesis regulator – vascular endothelial growth factor (VEGF) – is a

clinically significant prognostic factor in various oncologic diseases, and molecular target for several modern drugs with different mechanisms of action are demonstrated. Its role as a serological factor for diagnostics and monitoring needs further investigation.

Key words: VEGF; VEGF-R; angiogenesis; tumors; prognosis.

Герштейн Елена Сергеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Gerstein Elena Sergeyevna, N.N. Blokhin Russian Oncologic Scientific Center RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Leading Research Worker of Clinical Bio-chemistry of SRI of Clinical Oncology Laboratory, e-mail: esgershtein@gmail.com

Кушлинский Дмитрий Николаевич, Российский научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, г. Москва, Российская Федерация, врач-онкогинеколог, e-mail: secretariat@oparina4.ru

Kushlinskiy Dmitriy Nikolayevich, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation, Gynaecological Oncologist, e-mail: secretariat@oparina4.ru

Адамян Лейла Владимировна, Российский научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, зам. директора, e-mail: secretariat@oparina4.ru

Adamyan Leyla Vladimirovna, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAMS, Vice Director, e-mail: secretariat@oparina4.ru

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, оперативной хирургии и топографической анатомии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Ognerubov Nikolay Alekseyevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Oncology, Operative Surgery and Topographical Anatomy Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru