

- Review of the literature / I. Dutta, H. Wilson, O. Otery // *Obstetrics and Gynecology International*. - 2011. - P. 1-3.
- Elkayam U. Cardiac problems in pregnancy. Diagnosis and management of maternal and fetal heart disease. Third edition / U. Elkayam, N. Gleicher // *Wiley-Liss*. - 1998. - P. 363-369.
- Germain D.P. Ehlers Danlos syndrome type IV / D.P. Germain // *Orphanet Journal of Rare diseases*. - 2007. - № 2:32. - P. 1-9.
- Lind J. Pregnancy and Ehlers Danlos syndrome: a retrospective study in Duder population / J. Lind, J. Wallenberg, C.S. Henks // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. - 2002. - № 81. - P. 293-300.
- Malfaint F. Clinical and genetic aspects of Ehlers Danlos syndrome, classic type / F. Malfaint, R.S. Wenstrup, A. Paepe // *Genetics in Medicine*. - Vol. 12. - № 10. - 2010. - P. 597-605.
- Sikka O. Pregnancy with Ehlers Danlos syndrome type II / O. Sikka, A. Bahadur // *J Turkish-German Gynecol Assol*. - Vol.9. - № 1. - 2008.
- В.Н. Серов, А.Д. Макацария // *М.: Медицина*, 1987. - 338 с.
- Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях / Г.А. Суханова. - Диссер. канд.мед.наук. - Барнаул, 1993. - 158 с.
- Ata N. Ehlers Danlos syndrome with pregnancy / N. Ata, S. Anhtar // *Professional Med J*. - 2008. - № 13(3). - P. 476-477.
- Dutta I. Pregnancy and delivery in Ehlers Danlos syndrome (hypermobility type):

Starover A.V.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ ПРИ СИНДРОМІ ЕЛЕРСА-ДАНЛОСА

Резюме. В статті представлений огляд сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури, який відображує особливості перебігу та ведення вагітності та пологів у жінок, які страждають на синдром Елерса-Данлоса.

Ключові слова: вагітність, пологи, синдром Елерса-Данлоса.

Starovier A.V.

THE FEATURES OF PREGNANCY AND DELIVERY WITH EHLERS-DANLOS SYNDROME

Summary. In our article presented a review of modern domestic and foreigner literature about features of pregnancy and delivery among women with Ehlers-Danlos syndrome.

Key words: pregnancy, delivery, Ehlers Danlos syndrome.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2012р.

© Мнихович М.В., Гершзон Д., Брикман М., Давидзон Я., Гаврилюк А.А., Фомина Л.В., Гуминский Ю.И., Калинин Р.Е., Вернигородский С.В., Сучков И.А., Мигляс В.Г.

УДК: 616.5 - 006.31:576.31

М.В. Мнихович¹, Д. Гершзон², М. Брикман², Я. Давидзон², А.А. Гаврилюк³, Л.В. Фомина³, Ю.И. Гуминский³, Р.Е. Калинин⁴, С.В. Вернигородский³, И.А. Сучков⁴, В.Г. Мигляс⁵

¹ФГБУ "Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН" (ул. Цюрупы, 3, г. Москва, 117418, РФ); ²Научно-исследовательский центр биологии развития и исследования рака Медицинского факультета Тель-Авивского университета (Рамат Авив, 69978, Тель-Авив, Израиль; Ramat Aviv 69978, Tel-Aviv, Israel); ³Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018); ⁴Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, Россия, 390026); ⁵Медицинский факультет Ужгородского национального университета (ул. Подгорная, 46, г. Ужгород, 88000, Украина)

АНГИОГЕНЕЗ: МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Резюме. В статье представлен обзор современной литературы по проблемам ангиогенеза. Обсуждаются вопросы ангиогенеза при пролиферативных процессах, опухолевом росте. Особое внимание уделено молекулярно-биологическим характеристикам ангиогенеза, клеточно-матриксным взаимодействиям, влиянию различных ростковых факторов, таких как VEGF на рост и развитие сосудов.

Ключевые слова: ангиогенез, регуляция, факторы роста, сосуды, эндотелий, опухоль, пролиферация, межклеточные взаимодействия.

Введение

Проблема образования и роста сосудов является одной из самых важных в патологии человека. Деятельность любого органа невозможна без адекватной доставки питательных веществ и своевременного удаления продуктов обмена, чем постоянно и занимается кровеносная система. Развитие органов обязательно включает в себя этап образования in situ кровеносных сосудов.

Ангиогенез соотносится с развитием сосудов путем врастания из уже сформированных сосудов, как в про-

цессе 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 [Folkman, 1995; Wheeler et al., 1995; Dhanabal, Sethuraman, 2006; Augustin, 2008; Ashino et al., 2009].

Кровеносные сосуды возникли в результате эволюции в ответ на потребность в доставке кислорода и прочих разнообразных субстанций к компонентам многоклеточных организмов. Соответственно, при росте

различных (в том числе, и опухолевых) тканей закономерно появляется потребность в большом количестве питательных веществ, что невозможно обеспечить без достаточной емкости сосудистого русла, определяемого, кроме прочего, и количественными параметрами.

Ангиогенез (А) - процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани. В норме в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации повреждённых тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца и тому подобных процессах восстановления, а также при росте и развитии организма (рис. 1).

Ангиогенез необходим для нормального роста эмбриональных и постнатальных тканей, пролиферации эндометрия, созревания в яичнике фолликула и желтого тела, заживления ран, коллатерализации, стимулированной ишемией [Лопаткин и др., 2003]. Установлено, что эндотелиальные клетки вырабатывают цитокины, которые стимулируют не только пролиферацию, но и миграцию самих эндотелиальных клеток, но и пролиферацию опухолевых клеток. Иногда эти аутокринные и паракринные факторы секретирует сама опухоль [Folkman, 1997; Risau, 1997; Burgos, 2003; Gupta, Qin, 2003; Harper, Moses, 2006; 54].

Процессы неоваскуляризации находятся под контролем индукторов и ингибиторов васкуляризации (табл. 1). В норме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами. 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 (рис. 2). Наиболее яркими примерами патологий, связанных с ангиогенезом, являются атеросклероз, язвенная болезнь и некоторые аутоиммунные заболевания [Wingfield 1995; Goldberg, Schneider, 2004; Hainaud, 2006; Li, 2007].

Знания о медиаторах, контролирующих процессы ангиогенеза, помогают выяснить механизмы этого процесса и разработать способы воздействия на него при заболеваниях, сопровождающихся ангиогенезом, в частности при опухолевом росте [Stewart, Nowak, 1996; Artini, 1998; Williams et al., 1998; Marme, 2001; Kamat, 2004; Kirstein et al., 2006].

Процесс ангиогенеза можно условно разделить на несколько этапов: 1. Расширение сосудов и повышение их проницаемости; 2. Сокращение эндотелиальных клеток и уменьшение плотности межклеточных контактов; 3. Разрушение базальной мембраны рядом протеаз, включая PA, MMPs; 4. Миграция эндотелиальных клеток через разрушенную базальную мембрану в паренхиму под действием ангиогенных факторов; 5. Проллиферация мигрирующих эндотелиальных клеток; 6. Формирование новых незрелых капиллярных петель. Физиологический ангиогенез представляет собой

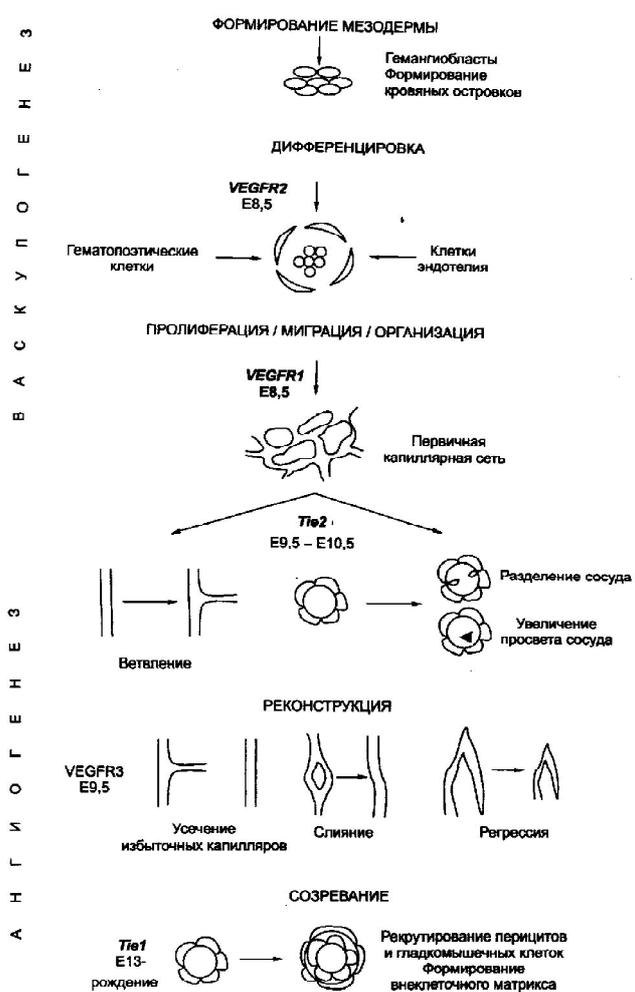


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая процессы ангиогенеза и васкулогенеза.

тканевый ответ либо на гормональную стимуляцию (ангиогенез в репродуктивной системе), либо на изменение окружающей среды (ткань способна расширять сосудистую сеть в ответ на ишемию). Последние научные исследования подтвердили, что этот адаптационный ответ наблюдается при гипоксии или острой гипогликемии. Учитывая, что фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) это стрессиндуцированный белок, его регуляции сравнивается с другими кислород- и глюкозорегулируемыми белками, поэтому физиологический и ростовой ангиогенез можно рассматривать как адаптационный ответ на дефицит кислорода. Для того чтобы кислород и питательные вещества поступали в достаточном количестве, каждая клетка макроорганизма должна быть близко расположена к капилляру [Abramov, 1995; Gordon, 1996; Athanassiades et al., 1998; Cheung et al., 2005; Vuorela, 1998].

Процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, приводящие к формированию кровенос-

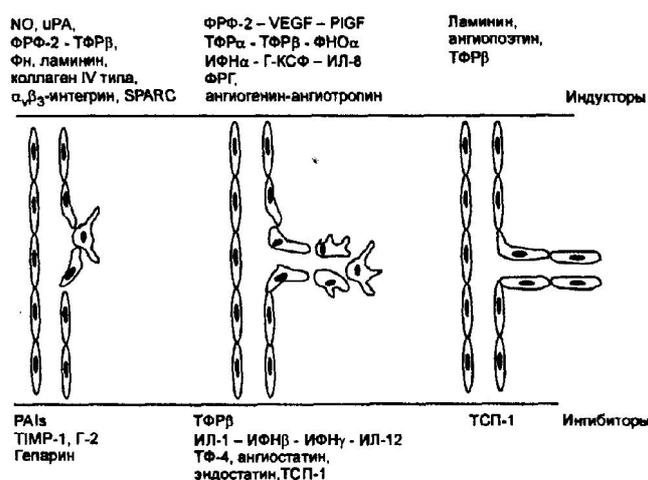


Рис. 2. Особенности взаимоотношений индукторов и ингибиторов ангиогенеза при формировании сосудов.

ных капилляров, тесно связаны со взаимодействием эндотелия с клетками соединительной ткани и внеклеточным матриксом [Jakeman, 1992; Smotrich et al., 1994; Anania, 2007; Carney, 2001]. 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, - интегрин, селектины, суперсемейство иммуноглобулинов и кадгерин [Klein, 1993; Gospodarowicz, 2005; Dhanabal, Sethuraman, 2006]. Таким образом, эндотелиальные клетки формируют основные функциональные элементы, участвующие в ангиогенезе, в том числе и при опухолевом росте [Tempfer, 1998; Marme, 2001; Senger, 2003; Shen 2008].

ФРФ и ТФР β - наиболее изученные факторы, модулирующие рост сосудов при их новообразовании: эндотелиальные клетки синтезируют как ФРФ-2, так и ТФР β . ФРФ (как кислый, так и основной) являются потенциальными митогенами, в то время как ТФР β (в первую очередь ТФР β - 1) - сильным ингибитором пролиферации эндотелиальных клеток *in vitro*, но он способен индуцировать ангиогенез *in vivo* [Olson, 1994; Dou, 1996; Cullinan-Bove, Koos, 2003]. Полагают, что ФРФ стимулирует ангиогенез, непосредственно воздействуя на эндотелиальные клетки, в то время как ТФР β оказывает опосредованное не прямое влияние, "Побуждая" другие клеточные типы к выделению факторов, стимулирующих эндотелиальные клетки [Klein, 1993; Charnock-Jones, 2003].

ФРФ не имеет сигнальной последовательности и, следовательно, не обнаруживается в растворимой форме во ВКМ. ТФР β , обладающий сигнальной последовательностью, обычно секретируется в латентной форме. Как же происходит взаимодействие этих факторов? Полагают, что ФРФ может выделяться из клеток в ре-

зультате их повреждения [Morgan et al., 1996; Liu, 2003]. Свободный ФРФ способен индуцировать рост новых сосудов, новообразование сосудов нередко происходит в условиях повреждения клеток и тканей. Примером могут служить процесс заживления раны, развитие 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 [Torry, Rongish, 1992; Millauer, 1993].

В чем же причина избыточного роста? На модели совместного культивирования эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла и перицитов [Presta, 1988] обнаружили, что такое культивирование приводит к торможению роста эндотелиальных клеток с помощью активации ТФР β . Активация этого фактора роста зависит от контакта между двумя клеточными типами и инициируется с помощью плазмина [Shams, Ahmed, 1994]. Таким образом, можно сделать вывод, что рост сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами (ФРФ) и ингибиторами (ТФР β) [Torry, 1998].

Ангиогенез может быть индуцирован повышением концентрации стимуляторов и снижением ингибиторов или комбинацией того и другого [Yamamoto, 1997].

Другие члены семейства ФРФ, например протоонкоген int- 2 (ФРФ-3), свободно секретируемые в эмбриогенезе, могут служить инициаторами ангиогенеза в процессе развития [Kamura, 2000; Dhanabal, Sethuraman, 2006]. 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 стимуляции должно превышать ингибирующее действие других факторов. В то же время установлено увеличение числа "активированных" перицитов в тканях, связанных с ангиогенезом (грануляционная ткань заживающей раны) [Dou, 1996]. Большое количество перицитов может обусловить местное увеличение концентрации активированного ТФР β , повышение уровня таких митогенов, как ФРФ и ТцФР. В результате этого происходит извращение ингибирующего эффекта ТФР β , что в свою очередь может привести к стимуляции ангиогенеза. Такая селективная потеря ингибирующего действия ТФР β 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 [Tomooka, et al., 2006].

Помимо факторов семейства ФРФ, ряд других факторов обладает выраженным ангиогенным свойством. В первую очередь это 2 фактора семейства ТцФР [Senger, 22003].

Первый - VEGF - стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток *in vitro* и проявляет ангиогенную активность *in vivo* [Millauer, 1993; Senge, 1993].

VEGF - гомодимерный, сильно гликозилированный белок, митогенный только для эндотелиальных клеток. Его рецепторы экспрессируются на эндотелиальных клетках-мишенях в близлежащих кровеносных сосудах [Sweiki, 1993; Garcia-Closas, 2007].

В результате альтернативного сплайсинга образуется 4 варианта молекул VEGF: 2 молекулы содержат по 121 и 165 аминокислотных остатков (короткие формы) и 2 молекулы содержат 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 (рис. 3). Полагают, что VEGF является одним из ключевых факторов ангиогенеза [Yamamoto, 1997; Veeravagu, 2007].

По данным ряда авторов, VEGF функционирует в динамическом сочетании с цитокинами, их растворимыми рецепторами и антагонистами, протеолитическими ферментами, регулирующими их освобождение из внеклеточного матрикса [Oosterlynck, 1993; Altman et al., 1995; Gordon, 1996; Cullinan-Bove, Koos, 2003].

Семейство VEGF включает прототипную молекулу VEGF-A, а также VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, вирусный гомолог VEGF-E и плацентарный фактор роста (PlGF). VEGF-A повышает сосудистую проницаемость и способствует А.; VEGF-B, как полагают, играет роль в регуляции деградации внеклеточного матрикса, клеточной адгезии и миграции, а VEGF-C и VEGF-D участвуют, главным образом, в лимфангиогенезе. PlGF в большом количестве экспрессируется трофобластом, модулируя развитие сосудистой сети в плаценте. 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-PKC-Raf-MEK-митоген-активированной протеин киназы (MAPK) 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 ("интракринные") VEGF-сигнальные рецепторы (VEGFR-2). Они вовлекаются в процессы обеспечения

Таблица 1. Индукторы и ингибиторы ангиогенеза.

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

Примечание: ИЛ - интерлейкин; ИФН - интерферон; ФРФ - фактор роста фибробластов; ФНО - фактор некроза опухоли; ТФР - трансформирующий фактор роста; ГСПГ - гепарансульфат протеогликан; MMP - матриксные металлопротеиназы; TIMP - тканевые ингибиторы MMP; РА - активатор плазминогена; PAI - ингибитор РА; 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.

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 [Millauer, 1993; Athanassiades, Lala, 1998; Charnock-Jones, 2003;].

У человека выделены 4 изоформы VEGF-A, VEGF121, VEGF165, VEGF189 и VEGF206, которые образуются в

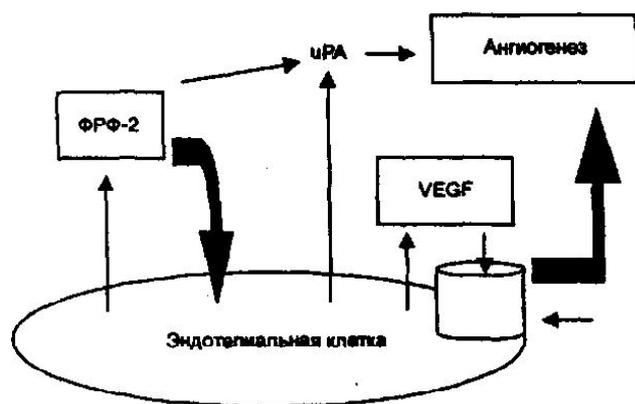


Рис. 3. Схема аутокринной регуляции ангиогенеза основным фактором роста фибробластов - 2 (ФРФ-2).

результате альтернативного сплайсинга мРНК. Изоформы которые имеют сходную биологическую активность, но сильно различаются по биодоступности, определяющей размер молекулы и регулирующей на генетическом уровне при альтернативном сплайсинге мРНК сплайсинг протеинов - то внутримолекулярная реакция отдельного протеина, при которой внутренний сегмент протеина (называемый интеин) удаляется из протеина-предшественника одновременно с лигацией - отщеплением С-терминальных и N-терминальных наружных протеинов (называемых экстеинами) с обеих сторон и протеолитическом расщеплении синтезированных молекул с участием системы активации плазминогена [García-Closas, 2007]. Более крупные формы VEGF связаны с матриксом через гепаринсвязывающие домены, в то время как VEGF165, наиболее распространенная и значимая изоформа, и VEGF121 находятся в состоянии, способном к диффузии. Более крупные изоформы находятся в латентном состоянии во внеклеточном матриксе до того момента, как они высвобождаются под действием протеолитических ферментов, таких как плазмин или ММП-9. Этот процесс повышает местные концентрации VEGF-A в процессе роста и перестройки тканей и участвует в активации ангиогенного включения в некоторых опухолях. Как описывалось выше, VEGF-A также играет важную роль в удержании эндотелиальных клеток новообразованных кровеносных сосудов до момента присоединения к ним перicyтов. Новообразованные сосуды, у которых еще нет перicyтов, зависят от VEGF-A, препятствующего апоптозу эндотелиальных клеток и обратному развитию незрелых сосудов [Oosterlynck, 1993; Kadyrov, 1998; Ferriani et al., 1998].

VEGF - один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (VEGFR1 и VEGFR2) и

активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. VEGF лиганд запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию [Yamamoto, 1997; Veeravagu, 2007] Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе А.

Эндотелиальные клетки (эндотелиоциты) участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов - как капилляров, так и вен или артерий. Эндотелиоцит - полипотентная клетка мезенхимального происхождения, коммитированная к ангиогенезу, однако способная к трансдифференцировке (рис. 4).

VEGF чрезвычайно важен для формирования адекватной функционирующей сосудистой системы в ходе эмбриогенеза и в раннем постнатальном периоде, однако у взрослых его физиологическая активность ограничена. Эксперименты на мышах показали следующее [Sharkey, 1993; Neulen, 1995; Gordon, 1996].

1. Целенаправленное повреждение одной или двух аллелей гена VEGF приводит к гибели эмбриона.

2. Инактивация VEGF в период раннего постнатального развития также ведет к летальному исходу.

3. Повреждение VEGF у взрослых мышей не сопровождается какими-либо явными аномалиями, поскольку его роль ограничена развитием фолликулов, заживлением ран и репродуктивным циклом у самок.

Интересным определяется, влияние VEGF на незрелые сосуды. Незрелые кровеносные сосуды существуют преимущественно на этапе развития, а у взрослых индивидумов - лишь в некоторых ситуациях, например, в процессе заживления ран или заболеваний, характеризующихся аномальным А., таких как онкологические. В отсутствие ростовых сигналов эндотелиальные клетки этих незрелых кровеносных сосудов подвергаются запрограммированной клеточной гибели (апоптоз). VEGF препятствует апоптозу эндотелиальных клеток в незрелых кровеносных сосудах, тем самым сохраняя их жизнеспособность. В отличие от этого, зрелые кровеносные сосуды, из которых сформирована сосудистая система взрослого, больше не нуждаются в VEGF для своего выживания и поэтому вряд ли будут страдать от подавления активности VEGF [Pellicer, 1999].

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 [Burgos, 2003; Athanassiades, Lala, 2008].

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

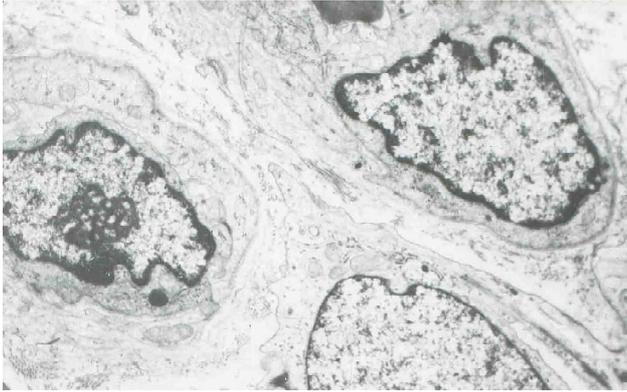


Рис. 4. Ультраструктурная морфология эндотелиоцитов при формировании капилляров.

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 RIBASE (рибонуклеаз со специальным биологическим действием) не обладает в отличие от других RIBASE 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 [Rone, Goodman, 1990; Tomooka et al., 2006].

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 [Sharkey, 1993; Shifren, 1994; Neulen, 1995]. 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 эндотелиальных 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 [Veeravagu, 2007]. Экспрессия ангиопоэтина-2 блокирует ангиогенин-1 - Tie2 - сигнал, нарушая межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [Yamamoto, 1997; Yoshiji, 2002].

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 [Goddard, 2003; Kamat, 2004].

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 пока не выяснена.

Они могут находиться как в матрикс-ассоциированной, так и в растворимой формах [Hebbbar et al., 2000]. Механизмы поддержания эндотелиальных клеток в состоянии покоя в норме пока не ясны [Kamura, 2000; Li, 2007].

Другими эффективными ингибиторами ангиогенеза в норме являются тромбоспондины (ТСП-1 и -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 [Sharkey, 1993; Marme, 2001].

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 [Kamat, 2004].

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 [Senge, 1993]. Биологические составляющие молекулярного механизма ангиогенеза являются источниками определения маркеров прогрессирования заболевания и развития таргетной лекарственной терапии при онкопатологии [Oosterlynck, 1993]. Данная стратегия включает в себя применение ингибиторов ангиогенных факторов (например, антитела к VEGF) и эндогенных ингибиторов (например, эндостатина и ангиостатина) [Augustin, 2008]. В последнее время придается большое значение Notch сигнальному пути, который играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации, процессах 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) [Hainaud, 2006; Patel, 2006; Li, 2007; Suresh, 2007]. Известно, что Dll4 определяет, сколько отростков отпочковывается от родительского сосуда в процессе ангиогенеза, и является перспективной альтернативой фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF) [Senger, 2003; Pang, Poon, 2006]. Следовательно, развитие и распространение злокачественных новообразований тесно связаны с неангиогенезом, 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 следующем эксперименте [Yamamoto, 1997; Kim, 1993]. 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 мало фибронектина. Одновременно с альтерацией БМ начинается пролиферация 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 вытягивают почти параллельные друг другу отростки в направлении соединительной ткани. Вершочки 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 [Folkman, 2002].

Капилляры беспигментной меланомы извиты с множеством аневризм, и более протяженные, чем в нор-

мальной ткани. Быстро пролиферирующие ЭК в опухолях формируют крупные и широкие сосуды, отличающиеся медленным кровотоком. Замедление кровотока улучшает доступ индукторам ангиогенеза к ЭК. Если опухоли образуют канальцевые структуры, то сосуды в канальцы обычно не прорастают. Опухоли, где происходит сплывание 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 отличаются сниженными потенциями к образованию коллатералей [Kim et al., 2004].

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 наталкивается на зоны некроза [Kirstein et al., 2006].

В целом, зрелые опухоли всех типов бедны сосудами. Капиллярная сеть слабо развита по протяжению артериол, но лучше контрастируется в зонах роста сосудов [Kim, 2005]. 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 [Lorch et al., 2007]. При стимуляции опухолевыми клетками эндотелия повышается уровень экспрессии $\alpha_v\beta_3$ -интегринов, которые связывают MMP-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 про-

тив $\alpha_v\beta_3$ - интегринов специфически блокируют индуцированный ФРФ-2 и ФНО α ангиогенез, тогда как антитела против $\alpha_v\beta_5$ - интегринов блокируют индуцированный VEGF ангиогенез. Помимо интегринов, другие молекулы клеточной адгезии также являются медиаторами ангиогенеза. Так, кадгеринны опосредуют зависимость от Ca^{2+} адгезивные взаимодействия между эндотелиальными клетками и служат важными компонентами адгезивных контактов, ответственных за организацию цитоскелета клетки. Инактивация генов, кодирующих кадгеринны, вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, что свидетельствует о важной роли кадгериннов в поддержании жизнеспособности клеток. Известно, что кадгеринны 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 [Tempfer, 1998; Patel, 2006].

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 интегринов $\alpha_v\beta_3$ участвующих в клеточно-матриксных взаимодействиях (узнавание RGD-последовательности) в процессе опухолевого 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, подвергаемых антиангиогенной терапии [Morgan et al., 1996; Senger, 2003; Einhorn, 2007].

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 [Williams et al., 1998].

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* [Gospodarowicz, 2005].

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 [Millauer, 1993; Garcia-Closas, 2007].

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 [Artini, 1998]. 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 [Dvorak, 1995].

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 эк-

спрессии иРА 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 межклеточных взаимодействий, приводящих к формированию кровеносных капилляров [Terman, 1992; Klein, 1993; Torry, 1998; Goldberg, Schneider, 2004].

Таким образом, несмотря на накопленные знания о роли ангиогенеза в физиологических процессах, злокачественных новообразованиях и регенерации, выявление маркеров ангиогенеза, опухолевого процесса и развитие ангиогенной и антиангиогенной терапии, остаются проблемы профилактики и ранней диагностики заболевания и вопросах изучения ангиогенеза.

Список литературы

- Klein S Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cells / S. Klein // *Mol Biol Cell*. - 1993. - №4. - P. 973-982.
- Yamamoto S. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels / S. Yamamoto // *Br J Canc*. - 1997. - Vol. 76. - P.1221-1227.
- Abramov Y. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome / Y. Abramov // *Fertil Steril*. - 1995. - Vol. 67. - P. 261-265.
- Altman R.A. Vascular endothelial growth factor is essential for ovarian cancer growth in vivo: VEGF antibody stuff / R.A. Altman, S. Mesiano, R.B. Jaffe // *Proc Soc Gynecol Invest*. - 1995. - Vol. 42. - P. 123-125
- Anania C.A. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding / C.A. Anania // *Mol Hum Reprod*. - 2007. - Vol. 3. - P. 685-691.
- Artini P.G. Changes in vascular endothelial growth factor levels and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women enrolled in an in vitro fertilization program / P.G. Artini // *Fertil Steril*. - 1998. - Vol. 70. - P.560-564.
- Athanassiades A. Role of placenta growth factor (PLGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness / A. Athanassiades, P.K. Lala // *Placenta*. - 2008. - Vol. 19. - P. 465-473.
- Athanassiades A. Vascular endothelial growth factor stimulates proliferation but not migration or invasiveness in human extravillous trophoblast / A. Athanassiades, G.S. Hamilton, P.K. Lala // *Biol Reprod*. - 1998. - Vol. 59. - P. 643-654.
- Augustin H.G. Antiangiogenic tumor therapy: will it work? / H.G. Augustin // *TIPS*. - 2008. - Vol.19. - P. 216-222.
- Burgos H. Angiogenic and growth factors in human amniochorion and placenta / H. Burgos // *Eur J Clin Invest*. - 2003. - Vol. 13. - P. 289-296.
- Carney E. Cellular localization of basic fibroblast growth factor within human placenta throughout gestation / E. Carney // *Proc Soc Gynecol Invest*. - 2001. - Vol. 39. - P. 533.
- Charnock-Jones D. Identification and localization of alternately spliced mRNA's for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines / D. Charnock-Jones // *Biol Reprod*. - 2003. - Vol. 48. - P.1120-1128.
- Cheung C. Expression of vascular endothelial growth factor and its ribonucleic acid in ovine placenta and fetal membranes / C. Cheung, M. Singh, R. Brace // *Proc Soc Gynecol Invest*. - 2005. - Vol. 42. - P. 393.
- Cullinan-Bove K. 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 / K. Cullinan-Bove, R. Koos // *Endocrinology*. - 2003. - Vol. 133. - P. 829-837.
- Dhanabal M. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction / M. Dhanabal, N. Sethuraman // *Recent Patients Anticancer Drug Discov*. - 2006. - Vol. 1, № 2. - P. 223-236.
- Dou Q. 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 / Q. Dou // *J Clin Endocrinol Metab*. - 1996. - Vol. 81. - P. 3222-3230.
- Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis / H.F. Dvorak // *Am J Pathol*. - 1995. - Vol. 146. - P. 1029-1039.
- Einhorn M.E. Angiogenesis in cancer: molecular mechanism, clinical impact / M.E. Einhorn // *Langenbecks Arch. Surg*. - 2007. - Vol. 392, № 2. - P. 371-379.
- Ferriani R.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 / R.A. Ferriani, D.S. Charnock-Jones, A. Prentice // *Hum Reprod*. - 1998. - Vol. 8. - P.11-16.
- Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease / J. Folkman // *Nature Med*. - 1995. - № 1. - P. 27-31.
- Folkman J. Cancer: Principles and Practice of Oncology / J. Folkman. - 5th ed. - Lippincott-Raven Publishers. - 1997. - P. 3075-3085.
- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis / J. Folkman // *Semin. Oncol*. - 2002. - Vol. 29. - P. 15-18.

- Garcia-Closas M. Large-scale evaluation of candidate genes identifies association between VEGF polymorphism and bladder cancer risk / M. Garcia-Closas // *Plos. Genet.* - 2007. - № 3. - P. 287-293.
- Goddard J.C. Microvessel density at presentation predicts subsequent muscle invasion in superficial bladder cancer / J.C. Goddard // *Clin. Cancer Res.* - 2003. - № 9. - P. 2583-2586.
- Goldberg M.A. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms, regulating the expression of growth factor and erythropoietin / M.A. Goldberg, T.J. Schneider // *J Biol Chem.* - 2004. - Vol. 269. - P. 4355-4359.
- Gordon J.D. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation / J.D. Gordon // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1996. - Vol. 81. - P. 353-359.
- Gospodarowicz D. Corpus luteum angiogenic factor is related to fibroblast growth factor / D. Gospodarowicz // *Endocrinology.* - 2005. - Vol. 117. - P. 2383-2391.
- Gupta M.K. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis / M.K. Gupta, R.Y. Qin // *World J. Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 9, № 3. - P. 1144-1155.
- Hainaud P. The role of the vascular endothelial growth factor-Delta-like 4 Ligand/Notch4-Ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions / P. Hainaud // *Cancer Res.* - 2006. - Vol. 66, № 17. - P. 8501-8510.
- Harper J. Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanism and therapeutic implication / J. Harper, M.A. Moses // *EXS.* - 2006. - Vol. 96. - P. 223-268.
- Jakeman L.B. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues / L.B. Jakeman // *J Clin Invest.* - 1992. - Vol. 89. - P. 249-253.
- Kadyrov M. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women / M. Kadyrov // *Lancet.* - 1998. - Vol. 352. - P. 1747-1749.
- Kamat A.M. The proteasome inhibitor bortezomib synergizes with gemtacinibine to block the growth of human 253JB-V bladder tumors in vivo / A.M. Kamat // *Mol. Cancer Ther.* - 2004. - Vol. 3, № 3. - P. 279-290.
- Kamura T. Activation of HIF-? ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex / T. Kamura // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* - 2000. - Vol. 97. - P. 10430-10435.
- Kim H.L. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / H.L. Kim // *J. Urol.* - 2005. - Vol. 173. - P. 1496-1501.
- Kim K.J. Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppress tumor growth in vivo / K.J. Kim // *Nature.* - 1993. - Vol. 362. - P. 841-844.
- Kim W.Y. Role of VHL gene mutation in human cancer / W.Y. Kim, W.G. Kaelin // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22. - P. 4991-5004.
- Kirstein M.N. Review of selected patients for cancer therapy targeting tumor angiogenesis / M.N. Kirstein, M.M. Moore, A.Z. Dudek // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* - 2006. - Vol. 1, № 2. - P. 153-161.
- Li J.L. Delta-like 4 Notch ligand regulates tumor angiogenesis, improves vascular function, and promotes tumor growth in vivo / J.L. Li // *Cancer Res.* - 2007. - Vol. 67, № 23. - P. 11244-11253.
- Liu Z.L. Regulation of Notch 1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis / Z.L. Liu // *Mol. Cell. Biol.* - 2003. - Vol. 23. - P. 14-25.
- Lorch J.H. Bortezomib inhibits cell-cell adhesion and cell migration and enhances epidermal growth factor receptor inhibitor-induced cell death in squamous cell cancer / J.H. Lorch, T.O. Thomas, H.J. Schmolz // *Cancer Res.* - 2007. - Vol. 67, № 2. - P. 727-734.
- Marme D. Tumor angiogenesis: new approaches to cancer therapy / D. Marme // *Onkologie.* - 2001. - Vol. 24. - P. 1-5.
- Millauer B. High affinity VEGF binding and development expression suggest FLK-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis / B. Millauer // *Cell.* - 1993. - Vol. 72. - P. 835-846.
- Morgan K.G. Angiogenesis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium / K.G. Morgan, N. Wilkinson, C.H. Buckley // *J Pathol.* - 1996. - Vol. 179. - P. 317-320.
- Neulen J. Human chronic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome / J. Neulen // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1995. - Vol. 80. - P. 1967-1971.
- Olson T.A. Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries / T.A. Olson // *Cancer Res.* - 1994. - Vol. 54. - P. 276-280.
- Oosterlynck D. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis / D. Oosterlynck // *Fertil Steril.* - 1993. - Vol. 59. - P. 778-782.
- Pang R.W. Clinical implication of angiogenesis in cancers / R.W. Pang, R.T. Poon // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2006. - Vol. 2, № 2. - P. 97-108.
- Patel N.S. Up-regulation of endothelial delta-like 4 expression correlates with vessel maturation in bladder cancer / N.S. Patel // *Clin. Cancer Res.* - 2006. - Vol. 15. - P. 4836-4843.
- Pellicer A. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1b, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor / A. Pellicer // *Fertil Steril.* - 1999. - Vol. 71. - P. 482-489.
- 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 / M. Presta // *J Cell Physiol.* - 1988. - Vol. 137. - P. 593-597.
- Risau V. Mechanisms of angiogenesis / V. Risau // *Nature.* - 1997. - Vol. 386. - P. 671-674.
- Rone J.D. Preliminary characterization of angiogenic activity in media conditioned by cells from luteinized rat ovaries / J.D. Rone, A.L. Goodman // *Endocrinology.* - 1990. - Vol. 127. - P. 2821-2828.
- Senge D.R. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology / D.R. Senge // *Cancer Metastasis Rev.* - 1993. - № 12. - P. 303-324.
- Senger D.R. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid / D.R. Senger // *Science.* - 2003. - Vol. 219. - P. 983-985.
- Shams M. Localization of mRNA for basic fibroblast growth factor in human placenta / M. Shams, A. Ahmed // *Growth Factors.* - 1994. - № 11. - P. 105-111.
- Sharkey A.M. Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor in human placenta / A.M. Sharkey // *J Reprod Fertil.* - 1993. - Vol. 99. - P. 609-615.
- Shen Y. CDC-42 regulates E-cadherin ubiquitination and degradation through

- EGF receptor to Src-mediated pathway / Y. Shen // J. Biol. Chem. - 2008. - Vol. 283. - P. 5127-5137.
- Shifren J.L. Vascular endothelial growth factor is regulated by estrogen in endometrial cells and may play a role in the pathogenesis of endometriosis / J.L. Shifren // Proc Am Fert Soc. - 1994. - Vol. 50. - P. 59.
- Smotrich D.B. Immunocytochemical localization of growth factors and their receptors in human pre-embryos and fallopian tubes / D.B. Smotrich, R.J. Stillman, E.A. Widra // Hum Reprod. - 1996. - № 11. - P. 184-190.
- Stewart E.A. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era / E.A. Stewart, R.A. Nowak // Hum Reprod Update. - 1996. - № 2. - P. 295-306.
- Suresh N. Expression pattern of Dll4 during chick embryogenesis / N. Suresh // Histochem. Cell Biol. - 2007. - Vol. 128. - P. 147-152.
- Sweiki D. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis / D. Sweiki // J Clin Invest. - 1993. - Vol. 91. - P. 2235-2243.
- Tempfer C. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in ovarian cancer / C. Tempfer // Obstet Gynecol. - 1998. - Vol. 92. - P. 360-363.
- Terman B.J. Identification of the KDR tyrosin kinase as a receptor for vascular endothelial growth factor / B.J. Terman // Biochem Biophys Res Comm. - 1992. - Vol. 187. - P. 1579-1586.
- Tomooka Y. Proliferation of mouse uterine epithelial cells in vitro / Y. Tomooka, R. DiAugustine, J. McLachlan // Endocrinology. - 2006. - Vol. 118. - P. 1011-1018.
- Torry D.S. Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis / D.S. Torry, B.J. Rongish // Am J Reprod Immunol. - 1992. - Vol. 27. - P. 171-179.
- Torry D.S. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor / D.S. Torry // Am J Obstet Gynaecol. - 1998. - Vol. 179. - P. 1539-1544.
- Veeravagu A. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor as anti-angiogenic agents in cancer therapy / A. Veeravagu // Recent Patients Anticancer Drug Discov. - 2007. - Vol. 2, № 1. - P. 59-61.
- Vuorela P. Endothelial receptor antigen in maternal and cord blood of healthy and preeclamptic subjects / P. Vuorela // Obstet Gynecol. - 1998. - Vol. 92. - P. 179-183.
- Wheeler T. Angiogenesis and the placental environment / T. Wheeler, C.L. Elcock, F.W. Anthony // Placenta. - 1995. - Vol. 16. - P. 289-296.
- Wiczak H.P. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors / H.P. Wiczak, D.R. Grow, L.A. Adams // Fertil Steril. - 1998. - Vol. 69. - P. 511-516.
- Williams M.A. Plasma tumor necrosis factor- α soluble receptor p55 (sTNFp55) concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women / M.A. Williams, K. Mahomed, A. Farrand // Abstracts of 11-th World Congress of the International Society of Hypertension in Pregnancy. - 1998. - P. 61-82.
- Wingfield M. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis / M. Wingfield // Fertil Steril. - 1995. - Vol. 64. - P. 340-346.
- Yoshiji H. Synergistic effect of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in murine hepatocellular carcinoma / H. Yoshiji // Hepatology. - 2002. - Vol. 35. - P. 834-842.

Мніхович М.В., Гершзон Д., Брікман М., Давідзон Я., Гаврилюк А.О., Фоміна Л.В., Гумінський Ю.І., Калінін Р.Е., Вернігородський С.В., Сучков І.А., Мігльяс В.Г.

АНГІОГЕНЕЗ: МОРФОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, РОЛЬ МІЖКЛІТИННИХ ВЗАЄМОДІЙ

Резюме. В статті представлений огляд сучасної літератури з проблем ангіогенезу. Обговорюються питання ангіогенезу при проліферативних процесах, пухлинному рості. Особливу увагу приділено молекулярно-біологічним характеристикам ангіогенезу, клітинно-матриксних взаємодій, впливу різних росткових факторів, таких як VEGF на ріст і розвиток судин.

Ключові слова: ангіогенез, регуляція, фактори росту, судини, ендотелій, пухлина, проліферація, міжклітинні взаємодії.

Mnichovich M.V., Gershzon D., Brikman M., Davidzon Ya., Gavrilyuk A.O., Fomina L.V., Guminskii Yu.I., Kalinin R.E., Vernigorodskii S.V., Suchkov I.A., Miglias V.G.

ANGIOGENESIS: MORPHOGENETIC MECHANISMS, ROLE OF INTERCELLULAR INTERACTION

Summary. In the article the review of the modern literature about the problems of angiogenesis is given. The questions of angiogenesis at the case of proliferative process, tumor growth are being discussed. The molecular and biological characteristics of angiogenesis, the cellular-matrix interactions, the influence of the different growth factors, such as VEGF on the growth and the development of the vessels are special paid attention.

Key words: angiogenesis, regulation, factors of growth, vessels, endothelium, tumor, proliferation, intercellular interactions.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2012 р.

© Яцина О.І.
УДК: 616.62:008.1

Яцина О.І.

Національний інститут раку, відділення пластичної та реконструктивної онкоурології (вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна)

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ З ОРТОТОПІЧНИМ АРТИФІЦІАЛЬНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Аналіз літератури, присвяченої оцінюванню якості життя хворих на рак сечового міхура, яким було виконано радикальну цистектомію і створено ортотопічний артіфіціальний сечовий міхур, дозволив визначити основні сучасні тенденції вибору критеріїв, згідно яким аналізують фізіологічний, психологічний і соціальний стан благополуччя пацієнта. Найбільш важливою є оцінка якості життя, пов'язана зі станом здоров'я хворих, яка базується на методах, що включають загальні (SF-