

УДК: 611.018.74-074 (045)

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

**Захарова Н.Б., Дурнов Д.А., Михайлов В.Ю., Понукалин А.Н., Никитина В.В.,
Занкина О.В., Леонова М.Л.**

*ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,
e-mail: dendurnov@mail.ru*

На основе анализа отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), показана его ведущая роль в процессах регуляции ангиогенеза, изменении баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов гипоксии и «включения» ангиогенеза при различных заболеваниях. Экспрессия ФРЭС имеет место при злокачественных новообразованиях и участвует в биологии опухолеобразующих тканей. Увеличение экспрессии ФРЭС в опухолевой ткани сопровождается подъемом уровня белка в сыворотке крови у больных с раком почки и с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, что может быть рекомендовано в качестве прогностического маркера в выявлении рецидива заболевания.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, злокачественные новообразования, рак почки, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

DIAGNOSTIC VALUE OF STUDY VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN SERUM

**Zakharova N.B., Durnov D.A., Mikhailov V.Y., Ponukalin A.N., Nikitina V.V.,
Zankina O.V., Leonova M.L.**

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: dendurnov@mail.ru

Based on analysis of domestic and foreign literature on the study of vascular endothelial growth factor (VEGF), shows his leading role in the regulation of angiogenesis, rebalancing of angiogenic and antiangiogenic factors, hypoxia, and «switched on» angiogenesis in different diseases. Expression of VEGF occurs in malignant tumors and is involved in tumor biology-transformed tissue. Increased expression of VEGF in tumor tissue is accompanied by a rise of protein levels in the blood serum of patients with kidney cancer and non-muscle-invasive bladder cancer that can be recommended as a prognostic marker in detecting recurrent disease.

Keywords: vascular endothelial growth factor, angiogenesis, cancer, kidney cancer, non-muscle-invasive bladder cancer

За последние годы в литературе появились многочисленные исследования, посвященные изучению фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) при диагностике различных заболеваний [31, 33, 39]. ФРЭС – димер, гепарин-связывающий белок, с молекулярной массой 34–42 кДа. ФРЭС выделил в 1989 году Наполеон Феррара и в настоящее время установлен ген, отвечающий за синтез данного белка [37, 38]. ФРЭС, взаимодействуя с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецепторы ФРЭС-1 и ФРЭС-2), активирует их и запускает сигнальный каскад процессов, стимулирующих рост и пролиферацию клеток эндотелия [48].

За последние 10 лет начато активное изучение роли ангиогенеза в развитии целого ряда заболеваний. Ангиогенез отнесен к типовым процессам, приводящим к образованию новых кровеносных сосудов от существующей сосудистой сети [42, 44, 47]. Он необходим для нормального роста эмбриональных и постнатальных тканей, пролиферации эндотелия, созревания в яичнике фолликула и желтого тела, заживления ран, образования коллатеральных сосудов, стимулированных ишемией [24]. Образование

кровеносных сосудов определяется двумя процессами: васкулогенезом и ангиогенезом. Васкулогенез означает дифференцировку ангиобластов (предшественников эндотелиальных клеток) у эмбрионов в кровяных островках, которые после слияния формируют сердечно-сосудистую систему или васкуляризируют эндодермальные органы [25]. Ангиогенез включает в себя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток в первичных васкулярных структурах и способствует васкуляризации эктодермальных и мезенхимных органов, реконструкции капиллярной сети [30]. В процессе ангиогенеза эндотелиальные клетки начинают делиться (скорость удвоения их популяции возрастает почти в 100 раз), образуя эндотелиальную мембрану, которая прорывает базальную мембрану и внедряется в соединительную ткань. Активацию эндотелиальных клеток обеспечивают факторы роста, которые образуются в самих эндотелиальных клетках, а также компоненты внеклеточного матрикса [40, 44, 48, 49]. Прекращение действия этих факторов возвращает эндотелиальные клетки в состояние покоя [60].

Основным стимулом активации ангиогенеза при физиологических и патоло-

гических состояниях является недостаток кислорода [41, 50]. Известно, что гипоксия способствует накоплению индуцируемых гипоксией факторов – HIF (HIF-1 α и HIF-1 β) [8]. Эти факторы проникают в ядро клетки, связываются с соответствующим HIF-ответственным участком и изменяют транскрипцию многих генов, в том числе генов фактора роста эндотелия сосудов [17]. В результате возникает увеличение экспрессии проангиогенных факторов, включая ФРЭС и факторы роста фибробластов [52]. Существует ряд клеток, способных повышать уровень ФРЭС «in vitro» во время гипоксии. К ним относятся фибробласты, миоциты гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, пигментный эпителий сетчатки, астроциты и эндотелиальные клетки, а также некоторые опухолевые клетки [64]. В тот момент, когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из обычного дремлющего состояния в активное и происходит «включение ангиогенеза» [66].

В настоящее время выявлены и активаторы, и ингибиторы ангиогенеза, которые прямо или опосредованно активируют и подавляют пролиферацию эндотелиальных клеток и рост сосудов [68, 70]. Регуляция ангиогенеза представляет собой динамический процесс взаимодействия ингибиторов и активаторов.

Важное значение после «включения ангиогенеза» имеет разрыв базальных мембран и внеклеточного матрикса, главным образом, в результате повышения активности матричных металлопротеиназ (ММП) [75].

ММП играют важную роль в процессе ангиогенеза. Они относятся к семейству Zn₂⁺- и Ca₂⁺-зависимых эндопептидаз, участвующих в ремоделировании соединительной ткани посредством разрушения ее органических компонентов при физиологических значениях pH. Свое название ММП получили за способность специфически гидролизовать основные белки межклеточно-го матрикса [75].

Эти изменения матрикса способствуют миграции эндотелиальных клеток во внесосудистое пространство и активному протеолизу межклеточного матрикса [52]. В результате происходит организация эндотелиальных клеток в трубочки с просветом и образуется новая капиллярная сеть. Процесс роста капилляров продолжается, пока не будет достигнута достаточная близость с клеткой. Затем ангиогенез вступает в фазу покоя (за исключением ангиогенных циклов в женской репродуктивной системе). Каждое увеличение тканевой массы сопровождается

неоваскуляризацией, что поддерживает адекватную сосудистую плотность [60].

В процессе развития злокачественных новообразований после достижения опухолевого образования диаметра 2–4 мм ее дальнейший рост требует образования сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие вены [41, 42, 43, 44, 45, 46]. При наличии устойчивого баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами опухолевые клетки могут оставаться на длительный промежуток времени в неактивном состоянии. Опухолевый рост начинается в результате преобладания активности факторов ангиогенеза [11, 21, 34]. Формирующаяся в процессе опухолевого роста капиллярная сеть заметно отличается от нормальной по морфологическому строению. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращенной митогенной стимуляции и измененного экстрацеллюлярного матрикса. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, имеющих нередко прерывистую базальную мембрану и нарушенную эндотелиальную выстилку. Эндотелий может замещаться опухолевыми клетками, а иногда и вовсе отсутствовать [16]. Первоначально сосудистая сеть возникает в прилежащих к опухоли тканях, что впоследствии обеспечивает замещение их клетками опухоли [79].

В серии экспериментальных и клинических исследований установлено, что при активации опухолевого роста усиливается экспрессия ФРЭС и остальных факторов роста (фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- α). Это обеспечивает развитие и формирование сосудистого русла опухоли, что способствует ее метастазированию [32, 53, 57, 62, 78].

В настоящее время начато исследование концентрации факторов роста в сыворотке крови при различных заболеваниях. В последнее десятилетие установлено, что активация ангиогенеза сопровождается целым рядом заболеваний: ревматоидный артрит, атеросклеротическое поражение сосудистого русла и др. [44, 47, 62]. Наибольший интерес представляет оценка количественного содержания основного из них, ФРЭС, в сыворотке крови при злокачественных новообразованиях. Считается, что определение в сыворотке крови ФРЭС у онкологических больных может быть применено для оценки эффективности проводимой терапии, прежде всего таргетной, в динамике лечения, предоставлять прогностическую информацию, в качестве дополнительного исследо-

вания, использованного в дифференциальной диагностике [57, 59, 61].

Так, за последние годы проведен целый ряд исследований по изучению экспрессии ФРЭС в клетках опухолевой ткани и в сыворотке крови у больных раком молочной железы, легкого, простаты, остеосаркомы [6, 7, 14].

Важной ступенью в понимании путей развития рака почки (РП) стало признание ФРЭС как главного регулятора опухолевого ангиогенеза [4]. Опухоли почки неоднородны по своему составу и представлены несколькими видами наследственных форм почечно-клеточных карцином [13, 18, 67]. К ним относятся светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (von Hippel-Lindau syndrome), наследственная папиллярная карцинома почки, хромофобная почечно-клеточная карцинома (Birt-Hogg-Dube syndrome) [58, 73]. В канцерогенезе светлоклеточных карцином наиболее характерным событием является инактивация гена VHL (von Hippel-Lindau syndrome), в результате чего происходит аномальная продукция многих факторов роста, в том числе молекул, способствующих увеличенному ангиогенезу. Белок VHL входит в состав E3-убиквитинлигазы, которая в условиях нормальной оксигенации способствует присоединению убиквитина к транскриптомным факторам (hipoxia-inducible factor – HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) [60, 61]. В условиях гипоксии VHL-комплекс в составе E3-убиквитинлигазы не связывается с транскриптомными факторами. Соответственно факторы HIF-1 α и HIF-1 β накапливаются в клетках. И этот комплекс проникает в ядро, связывается с соответствующим HIF-ответственным участком и изменяет транскрипцию многих генов, в том числе гена, ответственного за экспрессию ФРЭС-А и других факторов ангиогенеза. Таким образом, мутация в гене VHL приводит к накоплению факторов, стимулирующих ангиогенез [65, 73, 74].

Известно, что ФРЭС не выявлен в здоровой ткани почки, однако увеличенная экспрессия белка имеет место при всех разновидностях опухолей почек. Плотность микрососудов, совместно с уровнем экспрессии матриксной металлопротеиназы-2, указывают на опухоли больших размеров более 7 см [26, 71].

Установлено, что у больных РП имеет место достоверное увеличение содержания ФРЭС в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми лицами. Уровень ФРЭС сыворотки, полученной из вен почек, пораженных опухолью, достоверно отличался от уровня ФРЭС сыворотки,

полученной из контралатеральных почек. Кроме того, уровень ФРЭС в сыворотке достоверно менялся после нефрэктомии [76]. Уровень ФРЭС в сыворотке был связан с объемом опухоли почки и наличием метастазов. Также установлено, что при уровне сывороточного ФРЭС выше 100 пг/мл чувствительность этого теста при РП составляет 80%, а специфичность – 72,7%, поэтому определение сывороточного ФРЭС может рассматриваться в качестве возможного маркера РП [57]. В ряде исследований показано, что изменение уровня ФРЭС не может быть использовано в качестве независимого прогностического маркера при РП. Также установлено, что определение уровня ФРЭС в сыворотке крови может иметь диагностическое значение при выявлении больных с быстрым прогрессированием заболевания [77]. В работах М.Ф. Трапезниковой, П.В. Глыбина, Н.Е. Кушлинского и др. (2009) отмечено, что в опухолевой ткани при РП имеют место более высокие уровни ФРЭС по сравнению с неизмененной тканью почки. При этом уровень ФРЭС в опухоли достоверно повышался при снижении степени дифференцировки рака и увеличении стадии заболевания [6, 7, 12, 13, 29].

Исследования клинико-диагностического значения изменения уровня ФРЭС в сыворотке крови у больных РП продолжают в связи появлением новых методов таргетной терапии.

В ходе молекулярно-генетических исследований выделены потенциальные мишени для противоопухолевого воздействия, ассоциированные с инактивацией гена VHL, гиперпродукцией HIF или активацией сигнального пути Р3К–АКТ–mTOR, которые регулируют процессы неоангиогенеза в опухолевой ткани: ФРЭС, фактор роста тромбоцитов (ТФР), тирозинкиназные рецепторы к ростовым факторам (ФРЭСР, ТФПР), а также сигнальный белок mTOR [9, 19, 51, 54]. Доказана эффективность при почечно-клеточных опухолях 6 таргетных агентов, воздействующих на данные мишени: моноклональных антител к ФРЭС (бевацизумаб), ингибиторов ФРЭСР (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб), ингибиторов mTOR (темсиролиму, эверолиму). Каждому препарату приписывается своя лечебная ниша [1, 5, 19, 23, 35, 54].

Однако до настоящего времени оптимальный режим таргетной терапии распространенного РП не определен. Более того первые результаты применения в клинической практике указанной принципиально отличающейся группы препаратов при лечении больных РП привели к появлению новых прикладных проблем. Так, не уста-

новлены особенности таргетной терапии больных с таргет-рефрактерными опухолями и «неподходящих» пациентов, которые не были включены в клинические испытания. Не определены показания к паллиативной нефрэктомии и таргетному лечению, основные маркеры эффективности проводимого лечения [1, 23, 27, 63, 72].

Развитие рака мочевого пузыря (РМП) также связывают с выявлением у больных целого ряда генетических факторов риска. Установлено, что для начала развития раковой опухоли мочевого пузыря необходимо наличие генетической мутации, определяющей возможность неконтролируемого деления клеток уротелия. Специфичными для РМП мутациями являются: активация онкогена HRAS1, инактивация супрессорного гена RB1, повреждение генов, регулирующих пролиферацию (CDKN2A и INK4B), повреждение антионкогена p53, инактивация гена «mismatch» репарации ДНК [10], делеция гена p16, микросателлитная нестабильность локуса 9p, делеция гена TP53, мутация в 7-м экзоне гена FGFR3 [2, 55]. Подтверждением распространенного мнения о том, что РМП – это болезнь всей слизистой, является высокая частота встречаемости многих из вышеперечисленных мутаций у одного и того же пациента не только в опухолевой ткани, но и в нормальном уротелии [2].

В настоящее время выделены наиболее значимые факторы ангиогенеза при РМП, для которых выявлены корреляции с клинико-морфологическими признаками заболевания и его исходом [28, 36, 48, 49]. К ним относятся плотность микрососудов, факторы, индуцируемые гипоксией (ФРЭС и другие) [17, 34, 52]. Основным фактором активации опухолевого ангиогенеза при РМП также считается ФРЭС [4, 11, 25, 26, 62]. В исследовании Шахпазян Н.К. (2010) установлено, что у больных немышечно-инвазивным РМП (НМИРМП) повышение уровня ФРЭС в сыворотке крови связано с активацией процесса опухолевого роста [15]. Исследование уровня ФРЭС у больных РМП является целесообразным, так как его уровень коррелирует с плотностью микрососудов в опухолевой ткани [2,3]. ФРЭС относят к прогностическим факторам при РМП [22, 55]. По мере увеличения проницаемости сосудов, а следовательно, и увеличения инвазивности и способности к метастазированию опухоли, уровень ФРЭС значительно повышается и в сыворотке крови больных инвазивным РМП [69]. Определение его уровня в сыворотке крови на дооперационном этапе может быть прогностическим маркером для оценки риска развития рецидива при инвазивном РМП по-

сле цистэктомии [20, 55]. Количественное определение уровня ФРЭС также помогает диагностировать метастазы опухоли (при концентрации в крови > 400 пг/мл) [20].

Несмотря на большое число исследований, клинико-диагностическое значение исследования ФРЭС в сыворотке крови у больных с опухолевыми заболеваниями почек и мочевого пузыря не определено [15, 21].

В проводимых с 2009 года исследованиях содержания ФРЭС в сыворотке крови в лаборатории ЦНИЛ ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России» показано, что исследования содержания ФРЭС в сыворотке крови могут быть предложены в качестве лабораторных предикторов и критериев прогноза начальных этапов формирования атеросклеротического поражения сосудистого русла, а также у пациентов с онкоурологическими заболеваниями (РП и НМИРМП) для оценки активности опухолевого роста и в диагностике рецидива.

Представленный анализ отечественной и зарубежной литературы, собственные результаты исследования являются основанием для широкого применения количественного определения ФРЭС в сыворотке крови в практике работы клинико-диагностических лабораторий. Данный показатель можно отнести к основным биомаркерам, характеризующим процессы включения «ангиогенеза» при различных заболеваниях. У больных РП и НМИРМП подъем содержания ФРЭС в сыворотке крови можно считать подтверждающим показателем рецидива заболевания.

Список литературы

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Новые возможности таргетной терапии метастатического рака почки // Онкоурология. – 2009. – №3. – С. 8–12.
2. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2009. – 45 с.
3. Данильченко Д.И. Клиническая оценка и внедрение новых малоинвазивных методов диагностики рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.40. – СПб, 2008. – 38 с.
4. Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. Опухолевые маркеры в современной клинической практике // Вест. Моск. Онкол. Общ. – 2007. – №1. – С. 56–9.
5. Карякин О.Б., Попов А.М. Эффективность сунитиниба у больных диссеминированным почечно-клеточным раком // Онкоурология. – 2008. – №1. – С. 25–28.
6. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е. С. Биологические маркеры опухолей в клинике – достижения, проблемы, перспективы // Молекулярная медицина. – 2008. – №3. – С. 48–55.
7. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Любимова Н.В. Биологические маркеры опухолей: методические аспекты и клиническое применение // Вестник Московского онкологического общества. – 2007. – №1. – С. 5–7.
8. Молекулярно-генетические нарушения в гене VHL и метилирование некоторых генов – супрессоров в спора-

дических светлоклеточных карциномах почки / Д.С. Михайленко, М.В. Григорьева, В.В. Землякова и др. // Онкоурология. – 2010. – №2. – С. 32–36.

9. Михайленко Д.С. Немцова М.В. Молекулярно-генетические маркеры рака почки // Российский онкологический журнал. – 2007. – №4. – С. 48–51.

10. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря / Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.А. Усынин и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №4. – С. 65–70.

11. Степанова Е.В., Барышников А.Ю., Личиницер М.Р. Оценка ангиогенеза опухолей человека // Успехи современной биологии. – 2000. – Т. 120(6). – С. 599–604.

12. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке // Онкоурология. – 2008. – №5. – С. 82–87.

13. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в сыворотке крови, опухоли и паренхиме почки больных почечно-клеточным раком / М.Ф. Трапезникова, П.В. Глыбин, В.Г. Туманян и др. // Урология. – 2010. – №4. – С. 3–7.

14. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза // Онкология. – 2007. – №9. – С. 321–328.

15. Шахпазян Н.К. Значение онкомаркеров, факторов роста, ангиогенеза и апоптоза в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2010. – 20 с.

16. Angiogenesis and other markers for prediction of survival in metastatic renal cell carcinoma / F.I. Alamdari, T. Rasmuson, K. Grankvist et al. // Scand J Urol Nephrol. – 2007. – Vol. 41(1). – P. 5–9.

17. Molecular mechanism of tumor vascularization / P. Auguste, S. Lemire, F. Larrieu-Lahargue et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2005. – Vol. 54(1). – P. 53–61.

18. High-grade clear cell renal cell carcinoma has a higher angiogenic activity than low-grade renal cell carcinoma based on histomorphological quantification and qRT-PCR mRNA expression profile / M.M. Baldewijns, V.L. Thijssen, G.G. Van den Eynden et al. // Br J Cancer – 2007. – Vol. 96(12). – P. 1888–95.

19. Present strategies in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an update on molecular targeting agents / J. Bellmunt, C. Montagut, S. Albiol et al. // BJU Int. – 2007. – Vol. 99. – P. 274–280.

20. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer / S. Bernardini, S. Fauconnet, E. Chabannes et al. // J. Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 1275–1279.

21. Bicknell R., Harris A.L. Novel angiogenic signaling pathways and vascular targets // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 44. – P. 219–238.

22. Predicting Recurrence and Progression of Noninvasive Papillary Bladder Cancer at Initial Presentation Based on Quantitative Gene Expression Profiles / M. Birkhahn, A.P. Mitra, A.J. Williams et al. // Eur Urol. – 2010. – Vol. 57. – P. 12–20.

23. Cao Y. Tumor angiogenesis and therapy // Biomed. Pharmacother. – 2005. – Vol. 59. – P. 340–343.

24. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine // Nature. – 2005. – Vol. 438. – P. 932–936.

25. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis // Nature medicine. – 2000. – Vol. 6. – P. 389–395.

26. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. // Nature. – 2000. – Vol. 407. – P. 249–257.

27. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clearcell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy / T.K. Choueiri, J.A. Garcia, P. Elson et al. // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 543–50.

28. Role of cytokeratins, nuclear matrix proteins, Lewis antigen and epidermal growth factor receptor in human bladder

tumors / A. Di Carlo, D. Terracciano, A. Mariano et al. // Int. J. Oncol. – 2003. – Vol. 23(3). – P. 757–762.

29. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in clear cell renal cell carcinoma / G. Djordjevic, V. Mozetic, D.V. Mozetic et al. // Pathol Res Pract. – 2007. – Vol. 203(2). – P. 99–106.

30. Dhanabal M., Sethuraman N. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction // Recent Patents Anticancer Drug Discov. – 2006. – Vol. 1(2). – P. 223–236.

31. Dor Y., Porat R., Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis // Am J Physiol Cell Physiol. – 2001. – Vol. 280(6). – P. 1367–74.

32. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing // N Engl J Med 1986. Vol. 315. P. 1650–9.

33. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4368–80.

34. Angiogenesis in cancer: molecular mechanism, clinical impact / M.E. Einhorn, A. Kleespies, M.K. Angele et al. // Langenbecks Arch. Surg. – 2007. – Vol. 392 (2). – P. 371–379.

35. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival / B. Escudier, J. Bellmunt, S. Negrie et al. // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 2144–50.

36. Rapamycin inhibits in vitro growth and release of angiogenic factors in human bladder cancer / G. Fechner, K. Classen, D. Schmidt et al. // Urology. – 2009. – Vol. 73(3). – P. 665–668.

37. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. 1358–1366.

38. Ferrara N., Gerber H.P., Le Coutre J. The biology of VEGF and its receptors // Nat Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 669–76.

39. Ferrara N., Keyt B. Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical implications // EXS. – 1997. – Vol. 79. – P. 209–32.

40. Figg W.D., Folkman J.E. Angiogenesis: An Integrative Approach From Science To Medicine. Edited by New York, «Random House». – 2008. – P. 601.

41. Folkman J. A new link in ovarian cancer angiogenesis: lysophosphatidic acid and vascular endothelial growth factor expression // J Natl Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93(10). – P. 734–735.

42. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease // Nat Med. – 1995. – Vol. 1(1). – P. 27–31.

43. Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors // Ann. Surg. – 1972. – Vol. 175 (3). – P. 409–416.

44. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis // New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 333(26). – P. 1757–1763.

45. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // Semin. Oncol. – 2002. – Vol. 29. – P. 15–18.

46. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285. – P. 1182–1186.

47. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? Edited by © «Oxford University Press». – 1990. – P. 4–7.

48. Folkman J., Klagsburn M. Angiogenic factors // Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 442–7.

49. Furcht L.T. Critical factors controlling angiogenesis: cell products, cell matrix, and growth factors // Lab Invest. – 1986. – Vol. 55(5). – P. 505–9.

50. Grosjean J., Kiriakidis S., Reilly K. et al. Vascular endothelial growth factor signalling in endothelial cell survival:

- a role for NFkappaB // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2006. – Vol. 340. – P. 984–994.
51. Hanna S.C., Heathcote S.A., Kim W.Y. mTOR pathway in renal cell carcinoma // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2008. – Vol. 8. – P. 283–92.
52. Harper J., Moses M.A. Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanism and therapeutic implication // *EXS.* – 2006. – Vol. 96. – P. 223–268.
53. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF / J. Holash, P.C. Maisonpierre, D. Compton et al. // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – P. 1994–8.
54. Concentration of vascular endothelial growth factor(VEGF) in the serum of patients with malignant bone tumors / G. Holzer, A. Obermair, M. Koschat et al. // *Med Pediatr Oncol.* – 2001. – P. 601–4.
55. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy / K. Inoue, J.W. Slaton, T. Karashima et al. // *Clin. Cancer. Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 4866–4873.
56. Izzi L., Attisano L. Ubiquitin-dependent regulation of TGF- β signaling in cancer // *Neoplasia.* – 2006. – Vol. 8. – P. 677–688.
57. Different isoform patterns for vascular endothelial growth factor between clear cell and papillary renal cell carcinoma / J. Jacobsen, K. Grankvist, T. Rasmussen et al. // *Br. J. Urol. Int.* – 2006. – Vol. 97(5). – P. 1102–1108.
58. Activations of HIF- α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex / T. Kamura, S. Sato, K. Iwai et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 10430–10435.
59. Kaya M., Wada T., Akatsuka T. et al. Vascular endothelial growth factor expression in untreated osteosarcoma is predictive of pulmonary metastasis and poor prognosis // *Clin Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 572–577.
60. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors // *Nat Rev Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 727–739.
61. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / H.L. Kim, D. Seligson, X. Liu et al. // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1496–1501.
62. Kirstein M.N., Moore M.M., Dudek A.Z. Review of selected patients for cancer therapy targeting tumor angiogenesis // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* – 2006. – Vol. 1(2). – P. 153–161.
63. Renal cell carcinoma: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy / J.S. Lam, O. Shvarts, J.T. Leppert et al. // *J Urol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1853–62.
64. Regulation of Notch 1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis / Z.L. Liu, T. Shirakawa, Y. Li et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 14–25.
65. Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Activation of the HIF pathway in cancer // *Curr Opin Genet Dev.* – 2001. – Vol. 11. – P. 293–9.
66. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis // *The Oncologist.* – 2000. – Vol. 5(11). – P. 3–10.
67. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens / D. Minardi, G. Lucarini, R. Mazzucchelli et al. // *J Urology.* – 2005. – Vol. 174(4). – P. 1208–12.
68. Expression of cyclooxygenase -2 in renal cell carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, expression of matrix metalloproteinase-2, and survival / Y. Miyta, S. Koga, S. Kanda et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1741–1749.
69. Alteration of the vascular endothelial growth factor and angiopoietins-1 and -2 pathways in transitional cell carcinomas of the urinary bladder associated with tumor progression / T. Quentin, T. Schlott, M. Korabiowska et al. // *Anticancer Res.* – 2004. – Vol. 24(5A). – P. 2745–56.
70. Papetti M., Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis / *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 282(5). – P. 947–70.
71. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas / V. Paradis, N.B. Lagha, L. Zeimoura et al. // *Virchows Arch.* – 2000. – Vol. 436(4). мр. 351–6.
72. Parton M., Gore M., Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 5584–92.
73. Patel P.H., Chadalavada R.S.V., Chaganti R.S.K. et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12(24). – P. 7215–7220.
74. VEGF and VEGFR-1 are coexpressed by epithelial and stromal cells of renal cell carcinoma / J. Rivet, S. Mourah, H. Murata et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112(2). P. 433–42.
75. Tumor-specific urinary matrix metalloproteinase fingerprinting: identification of high molecular weight urinary matrix metalloproteinase species / R. Roy, G. Louis, K.R. Loughlin et al. // *Clinical Cancer Research.* – 2008. – Vol. 14(20). – P. 6610–6617.
76. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with renal cell carcinoma / K. Sato, N. Tsuchiya, R. Sasaki et al. // *Jpn J. Cancer Res.* – 1999. – Vol. 90 (8). – P. 874–879.
77. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin in renal cell carcinoma patients compared to a control group / L. Schips, O. Dalpiaz, K. Lipsky et al. // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 51 (1). – P. 168–173.
78. Tung-Ping Poon R., Sheung- Tat F., Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients // *J Clin One.* – 2001. – Vol. 4. – P. 1207–1225.
78. Angiogenesis in renal cell carcinoma: Evaluation of microvessel density, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases / X. Zhang, M. Yamashita, H. Uetsuki et al. // *Int J Urol.* – 2002. – Vol. 9(9). – P. 509–14.

Рецензенты:

Карякина Е.В., д.м.н., профессор, в.н.с. отдела лабораторной и функциональной диагностики ФГУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России, г. Саратов;

Конопацкова О.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии им. С.Р. Миртворцева ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 26.08.2011.