

УДК 616.5-006.81:616-089:616-018

СИСТЕМА ФАКТОРОВ НЕОАНГИОГЕНЕЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В ТКАНИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ, ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ПО ЛИНИИ РЕЗЕКЦИИ

**Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В., Погорелова Ю.А.,
Черярина Н.Д., Розенко Л.Я., Хохлова О.В.**

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru)*

Методом ИФА исследовали уровень ростовых факторов – VEGF-A, EGF, TGF, FGF, IFR-1, IFR-2 и рецепторов VEGF-R, EGF-R в ткани меланомы кожи, перифокальной зоны опухоли и линии резекции, полученных при оперативном иссечении опухоли (pT₁₋₄N₀₋₁M₀) у больных обоего пола, возрастом от 55 до 76 лет. Показана активация VEGF в ткани меланомы, уровень которого коррелирует с содержанием инсулиноподобных факторов роста и не зависит от размеров опухоли. При T₁₋₂N₀M₀ экспрессируется фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор, однако в ткани перифокальной зоны отмечено возрастание уровня VEGF, но не его рецептора. Отмечено также повышение уровня IFR-1 и IFR-2 в ткани меланомы T₁₋₂N₀M₀ и ее перифокальной зоны и активация EGF, TGF и FGF. Исследованием обнаружено сходство метаболического состояния ткани меланомы и соответствующей перифокальной зоны и по мере прогрессии опухоли усиление метаболической нестабильности окружающего опухоль региона. Полученные результаты показывают, что метаболическое состояние ткани по линии резекции соответствует обнаруженному в ткани опухоли и перифокальной зоне и позволяют задуматься о границах резекции при меланоме кожи, учитывая уровень факторов ангиогенеза.

Ключевые слова: факторы роста, меланомы, перифокальная зона, линия резекции

SYSTEM AND PROLIFERATION OF FACTORS ANGIOGENESIS IN MELANOMA TISSUE SKIN, ITS PERIFOCAL ZONE AND FROM THE LINE OF RESECTION

**Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Pozdnyakova V.V., Pogorelova Y.A.,
Cheryarina N.D., Rozenko L.Y., Khokhlova O.V.**

*Federal State Institution «Rostov Cancer Research Institute of Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon @ yandex.ru*

ELISA examined the level of growth factor – VEGF-A, EGF, TGF, FGF, IFR-1, IFR-2 receptors and VEGF-R, EGF-R in melanoma skin tissue, tumor and perifocal area resection line obtained during surgical excision (pT1-4N0-1M0) in patients of both sexes, aged from 55 to 76 years. Shows the activation of VEGF in melanoma tissues, the level of which is correlated with the content of IGFs and is independent of tumor size. When T1-2N0M0 expressed vascular endothelial growth factor and its receptor, but the perifocal area marked increase in the level of VEGF, but not the receptor. It is also noted increase the level of IFR-1 and IFR-2 melanoma tissue T1-2N0M0 and perifocal zone and activation EGF, TGF and FGF. The study showed very similar metabolic state of the melanoma tissue and associated perifocal zone and to the extent of tumor progression increased metabolic instability surrounding the tumor region. The results indicate that the metabolic state of tissue resection line corresponds to the detected in tumor tissue and perifocal area and allow to think about the limits of resection for melanoma of the skin, considering the level of angiogenic factors.

Keywords: growth factors, melanoma, perifocal zone, the line of resection

Известно, что в патогенез меланомы вовлечены несколько факторов роста, продуцируемых клетками, окружающими опухоль: основной фактор роста фибробластов (bFGF), трансформирующий фактор роста (TGF-β), интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), продуцируемый тромбоцитами фактор роста клеток эндотелия (PDGF), ангиогенин. По мере прогрессии первичной меланомы от радиальной до вертикальной фазы роста наблюдается гиперэкспрессия bFGF, PDGF-A и TGF-β. Последний стимулирует рост и выживаемость клеток меланомы, а также участвует в приобретении клеткой опухоли инвазивного и метастатического потенциала [8]. У больных генерализованной меланомой на фоне прогрессирования процесса

выявлена корреляционная связь с уровнем трансформирующего фактора роста TGF-β [3]. Увеличение продукции фибробластами инсулиноподобного фактора роста-1 (IFR-1) ведет к увеличению выживаемости клеток меланомы и их пролиферации на ранних стадиях заболевания [9]. При меланоме также наблюдается гиперэкспрессия фактора роста фибробластов (FGF), который способствует трансформации меланомцитов и стимулирует рост клеток меланомы. Активирующие мутации рецептора FGF-2 выявляются у 10–15% больных меланомой кожи, что подтверждает значение этого сигнального пути в патогенезе заболевания [10]. Фактор роста фибробластов очень важен для перехода клеток меланомы в фазу вертикального роста, что существенно по-

вышает онкогенный потенциал опухоли. Повышенный уровень этого маркера коррелирует с поздней стадией заболевания и коротким периодом безрецидивной и общей выживаемости [7].

Рост меланомы связан с васкуляризацией. При увеличении толщины первичной меланомы повышается плотность микрососудов. Основной фактор ангиогенеза – фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) – считается одним из маркеров заболевания. Его концентрация повышена в сыворотке всех больных меланомой, причем у больных на поздней стадии меланомы наблюдается более высокий уровень VEGF [6].

Целью настоящего исследования являлось изучение уровня ростовых факторов – VEGF, VEGF-R, TGF, EGF, EGF-R, FGF, IFR-1 и IFR-2 в ткани меланомы кожи, перифокальной зоны опухоли, линии резекции и интактной кожи.

Материалы и методы исследования

Были изучены образцы ткани меланомы кожи, перифокальной зоны опухоли и линии резекции, полученные при оперативном иссечении опухоли (pT₁₋₄N₀₋₁M₀) у больных обоего пола. Возраст больных колебался от 55 до 76 лет. В 83,3% опухоли имели эпителиоподобное гистологическое строение. По 5,6% приходилось на веретенноклеточную, неуслоподобную и смешанноклеточную гистологическую структуру. Тканью перифокальной зоны считали образцы кожи на расстоянии 1 см от видимого края опухоли, а тканью по линии резекции – образцы кожи на расстоянии 2–3 см от видимого края меланомы.

Уровень ростовых факторов – VEGF-A, EGF, TGF, FGF, IFR-1, IFR-2 и рецепторов VEGF-R, EGF-R определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в 10% цитозолях, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА.

В качестве контрольных образцов использовали интактную кожу, полученную при оперативном лечении больных без онкопатологии. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных на использование материала для научных исследований.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень P < 0,05 принимали как значимый. Корреляционные зависимости исследовали с помощью критерия Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из результатов, представленных в табл. 1 и 2, в образцах ткани меланомы кожи вне зависимости от ее распространенности уровень VEGF-A и его рецептора превышал показатель в интактной ткани кожи: для T₁₋₂N₀M₀ – в 2,2 и 7,3 раза, для T₃₋₄N₀₋₁M₀ – в 2,3 и 24,2 раза соответственно. Коэффициент VEGF-A/VEGFR в ткани меланомы, определяющий уровень свободного VEGF-A, был снижен относительно показателя в интактной ткани в 3,3 раза и 10,1 раза соответственно: 17,2 ± 2,1 в ткани интактной кожи, 5,2 ± 0,7 и 1,7 ± 0,3 в ткани меланомы T₁₋₂N₀M₀ и T₃₋₄N₀₋₁M₀.

Таблица 1

Уровень ростовых факторов в ткани меланомы кожи T₁₋₂N₀M₀, ее перифокальной зоны и по линии резекции

Показатели	Образцы ткани			
	меланома кожи (n = 15)	перифокальная зона (n = 15)	линия резекции (n = 15)	интактная кожа (n = 20)
VEGF (пг/г тк)	120,5 ± 9,4 ^{1,3}	69,8 ± 2,5 ^{1,2}	75,8 ± 3,0 ^{1,2,3} (60%) 58,6 ± 2,8 ^{2,3} (40%)	55,1 ± 2,1
VEGF-R (пг/г тк)	23,3 ± 2,3 ^{1,3}	3,7 ± 0,2 ²	3,3 ± 0,2 ²	3,2 ± 0,6
EGF (пг/г тк)	49,6 ± 3,7 ¹	49,7 ± 4,5 ¹	39,1 ± 3,6 ^{1,3}	16,9 ± 1,7
EGF-R (пг/г тк)	62,9 ± 3,3 ^{1,3}	38,1 ± 2,8 ²	27, ± 2,5 ^{2,3}	32,3 ± 2,1
TGF(пг/г тк)	100,3 ± 9,6 ¹	95,6 ± 4,1 ¹	39,4 ± 3,6 ^{1,2,3}	23,3 ± 3,4
FGF (нг/г тк)	5,4 ± 0,9 ¹	4,9 ± 0,4	2,4 ± 0,6 ^{2,3}	2,6 ± 0,5
IFR-1 (мкг/г тк)	11,4 ± 1,7 ¹	13,5 ± 1,3 ¹	12,9 ± 2,5 ¹	7,6 ± 0,8
IFR-2 (нг/г тк)	9,9 ± 1,2 ¹	10,6 ± 1,9 ¹	10,4 ± 0,8 ¹	1,7 ± 0,4

Примечания:

- ¹ – достоверно по отношению к показателю интактной кожи;
- ² – достоверно по отношению к показателю в ткани меланомы кожи;
- ³ – достоверно по отношению к показателю в ткани перифокальной зоны.

В ткани меланомы было выше, чем в соответствующей интактной ткани содержание EGF и его рецептора EGFR: при T₁₋₂N₀M₀ – в 2,9 и 1,9 раза, при T₃₋₄N₀₋₁M₀ – в 3,9

и 2,1 раза. При этом коэффициент EGF/EGFR возрастал по мере прогрессирования меланомы – 0,79 ± 0,07 и 0,95 ± 0,08 против 0,52 ± 0,03 в интактной ткани (P_{1,2} < 0,05).

Прогрессивно по мере роста меланомы возрастал уровень TGF и FGF, превосходя контрольные значения при $T_{1-2}N_0M_0$ в 4,3 и 2,1 раза, а при $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ уже в 9,9 и 2,8 раза соответственно.

Таблица 2

Уровень ростовых факторов в ткани меланомы кожи $T_{3-4}N_{0-1}M_0$, ее перифокальной зоны и по линии резекции

Показатели	Образцы ткани			
	меланома кожи (n = 21)	перифокальная зона (n = 21)	линия резекции (n = 21)	интактная кожа (n = 20)
VEGF (пг/г тк)	128,9 ± 14,3 ¹	107,6 ± 12,4 ¹	110,1 ± 7,1 ¹ (66,7%) 64,5 ± 6,8 ^{2,3} (33,3%)	55,1 ± 2,1
VEGF-R (пг/г тк)	77,5 ± 6,4 ^{1,3}	11,9 ± 1,2 ^{1,2}	10,9 ± 0,8 ^{1,2}	3,2 ± 0,6
EGF (пг/г тк)	65,9 ± 5,1 ^{1,3}	42,2 ± 4,0 ^{1,2}	36,1 ± 3,4 ^{1,2}	16,9 ± 1,7
EGF-R (пг/г тк)	69,3 ± 6,2 ¹	63,5 ± 5,4 ¹	37,8 ± 3,6 ^{2,3}	32,3 ± 2,1
TGF(пг/г тк)	230,2 ± 24,8 ¹	282,3 ± 29,1 ¹	94,7 ± 8,6 ^{1,2,3}	23,3 ± 3,4
FGF (нг/г тк)	7,3 ± 0,6 ^{1,3}	4,8 ± 0,4 ^{1,2}	4,7 ± 0,5 ^{1,2}	2,6 ± 0,5
IFR-1 (мкг/гтк)	11,1 ± 0,8 ¹	10,5 ± 1,7 ¹	11,3 ± 1,2 ¹	7,6 ± 0,8
IFR-2 (нг/г тк)	9,2 ± 0,7 ¹	8,2 ± 0,8 ¹	7,8 ± 0,8 ¹	1,7 ± 0,4

Примечания :

- ¹ – достоверно по отношению к показателю интактной кожи;
- ² – достоверно по отношению к показателю в ткани меланомы кожи;
- ³ – достоверно по отношению к показателю в ткани перифокальной зоны.

Инсулиноподобные факторы роста IFR-1 и IFR-2 при $T_{1-2}N_0M_0$ увеличивались относительно ткани интактной кожи в 1,5 и 5,8 раза соответственно и были аналогичны при $T_{3-4}N_{0-1}M_0$. При этом отмечалась корреляция уровня инсулиноподобных факторов и VEGF. Известно, что инсулиноподобные факторы роста – IFR-1 и IFR-2 помимо прочего являются индукторами VEGF как в норме, так и при патологии [8]. Найдена сильная положительная корреляционная связь уровней VEGF-A и IFR-1 ($r = 81$; $p < 0,01$) и VEGF-A и IFR-2 ($r = 78$; $p < 0,01$).

Многие годы объектом исследования теоретической онкологии оставались только опухолевые клетки. В последнее время растет интерес и к проблеме микроокружения, обеспечивающего, как оказалось, не только поддерживающую функцию, но и в немалой степени отвечающего за особенности роста и распространения новообразования [5]. Известно, что в процессе развития злокачественной опухоли вокруг узла формируется опухолевое поле, состоящее, кроме эпителиального компонента, из компонентов стромы, кровеносных и лимфатических сосудов, которые образуют своеобразное сосудистое опухолевое поле. Также изучение опухолевого поля (перифокальной зоны опухоли) позволяет уточнить степень инвазии меланомы в каждом конкретном случае и выработать наиболее целесообразный план лечения. Также изучение микроокружения дает возможность понять индивиду-

альные особенности опухоли, закономерности ее метастазирования, рецидивирования и прочих форм прогрессирования.

Было найдено, что в ткани перифокальной зоны меланомы $T_{1-2}N_0M_0$ уровень VEGF-A на 26,7% превышал показатель в интактной ткани кожи, оставаясь однако на 42,1% ниже показателя в ткани меланомы (табл. 1). При этом содержание рецептора VEGF-R не имело достоверных отличий от контрольных значений. Коэффициент VEGF-A/VEGFR в ткани перифокальной зоны меланомы также не имел достоверных отличий относительно показателя в интактной ткани и был в 3,6 раза выше, чем в ткани меланомы кожи. Уровень EGF в перифокальной зоне меланомы $T_{1-2}N_0M_0$ не имел статистически значимых отличий от показателя в ткани самой опухоли, а содержание его рецептора значимо не отличалось от показателя в интактной ткани (табл. 1). Поэтому уровень свободного EGF (коэффициент EGF/EGFR) был повышен как относительно интактной кожи – в 2,5 раза (1,3 ± 0,1 против 0,52 ± 0,03), так и относительно значений в ткани меланомы – в 1,6 раза (1,3 ± 0,1 против 0,79 ± 0,07).

Уровень TGF, FGF, IFR-1 и IFR-2 в ткани перифокальной зоны меланомы $T_{1-2}N_0M_0$ не имел достоверных отличий от значений в ткани злокачественной опухоли (табл. 1).

В ткани перифокальной зоны меланомы $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ уровень VEGF-A превышал показатель в интактной ткани кожи прак-

тически в 2 раза, а содержание рецептора VEGF-A – в 3,7 раза. При этом не найдено достоверных отличий уровня VEGF-A между тканью опухоли $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ и ее перифокальной зоны (табл. 2). Коэффициент VEGF-A/VEGFR в ткани перифокальной зоны меланомы $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ был снижен относительно показателя в интактной коже в 1,9 раза, но превышал значения в ткани соответствующей опухоли в 5,3 раза. Следует отметить нарастание уровня VEGF-A и его рецептора относительно показателей в ткани перифокальной зоны меланомы $T_{1-2}N_0M_0$ (табл. 1 и 2). Найдено также возрастание уровня TGF и рецептора EGF относительно значений в ткани перифокальной зоны меланомы $T_{1-2}N_0M_0$, в результате чего эти показатели не имели достоверных отличий от аналогичных показателей в ткани меланомы $T_{3-4}N_{0-1}M_0$.

Не обнаружено изменения уровня EGF, FGF, IFR-1 и IFR-2 в ткани перифокальной зоны меланомы $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ по сравнению с их значениями в ткани перифокальной зоны меланомы $T_{1-2}N_0M_0$ (табл. 1 и 2).

Достоверным критерием радикальности является удаление опухоли в пределах окружающей ее здоровой ткани, содержащей неизмененные сосуды, что, как считается, не увеличивает риска возникновения рецидива.

Мы изучили содержание факторов роста в ткани по линии резекции при меланоме различной степени распространенности (табл. 1 и 2). Было установлено, что в ткани по линии резекции только у 40% больных при меланоме $T_{1-2}N_0M_0$ и 33,3% больных при меланоме $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ уровень VEGF-A соответствовал его содержанию в интактной коже. Вместе с тем соответственно у 60 и 66,7% больных показатель не имел достоверных отличий от значений в ткани перифокальной зоны опухоли или самой опухоли (табл. 1 и 2).

Помимо этого в ткани по линии резекции меланомы $T_{1-2}N_0M_0$ только уровень EGF-R, VEGF-R и FGF не имел достоверных отличий от значений в ткани интактной кожи. Вместе с тем уровень EGF и TGF превосходил нормативные показатели в 2,3 раза и 1,7 раза соответственно, оставаясь при этом ниже значений в ткани перифокальной зоны меланомы в 1,3 раза и 2,4 раза. Содержание IFR-1 и IFR-2 в ткани по линии резекции меланомы $T_{1-2}N_0M_0$ не имело достоверных отличий от показателей в ткани опухоли и ее перифокальной зоны, и было значимо в 1,7 раза и 6,1 раза выше, чем в интактной ткани (табл. 1).

В ткани по линии резекции при меланоме $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ уровни VEGF-R, EGF, FGF, IFR-1 и IFR-2 не имели достоверных отли-

чий от значений в ткани соответствующей перифокальной зоны и значимо отличались от показателей в интактной ткани. Содержание TGF в ткани по линии резекции при меланоме $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ было в 4,1 раза выше, чем в ткани интактной кожи, но в 3 раза ниже, чем в ткани соответствующей перифокальной зоны. И только один показатель – EGF-R не имел достоверных отличий от значений в ткани интактной кожи.

Анализируя полученные результаты, можно отметить несколько особенностей развития меланомы кожи. Прежде всего, это активация VEGF, уровень которого коррелирует с содержанием инсулиноподобных факторов роста и не зависит от размеров опухоли. Фактор роста эндотелия сосудов – VEGF представляет собой один из важнейших активаторов ангиогенеза в физиологических условиях и в условиях опухолевой болезни. Он участвует в регуляции всех этапов этого процесса, активируя специфические рецепторы в клетке. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что опухолевые клетки способны экспрессировать VEGF и его рецепторы [4]. Считается, что опухоль может использовать механизмы ангиогенеза не только для увеличения доставки кислорода и питательных веществ для собственной прогрессии, но и метастазирования путем аутокринной или паракринной активации рецепторов VEGF на своих клетках. Из полученных результатов следует, что меланомы $T_{1-2}N_0M_0$ экспрессируют фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор, при этом в ткани перифокальной зоны отмечено только возрастание уровня VEGF, но не его рецептора. Т.е. первичный сигнал об активации неоангиогенеза исходит из ткани самой меланомы. Вместе с тем повышение уровня IFR-1 и IFR-2 в ткани как меланомы $T_{1-2}N_0M_0$, так и ее перифокальной зоны указывает, скорее всего, на первичность процесса активации инсулиноподобных факторов роста в патогенезе меланомы кожи. Вероятно, экспрессия инсулиноподобных факторов является триггерным механизмом активации ряда других ростовых факторов – EGF, TGF и FGF. Как известно, увеличение образования инсулиноподобных факторов роста ведет к увеличению выживаемости клеток меланомы и их пролиферации на ранних стадиях заболевания [9], экспрессия трансформирующего фактора роста TGF- β и эпидермального фактора роста EGF обеспечивает прогрессию меланомы [3], а фактор роста фибробластов очень важен для перехода клеток меланомы в фазу вертикального роста, что существенно повышает онкогенный потенциал опухоли [10].

Второй важный, на наш взгляд, момент – это резкое возрастание уровня VEGF-R при неизменном содержании VEGF в ткани меланомы T₃₋₄N₀₋₁M₀ и ее перифокальной зоны. В этой связи интересной представляется разрабатываемая гипотеза о том, что VEGF/VEGF-R1 путь обеспечивает развитие в меланоме кожи васкулогенной мимикрии, которая в меланоме кожи обеспечивает 60–62% кровоснабжения [1]. Возможно, доля васкулогенной мимикрии возрастает по мере роста и развития меланомы, и при этом альтернативная васкуляризация появляется и в окружающей опухоль ткани.

Несомненно, обращает внимание схожесть метаболического состояния ткани меланомы и соответствующей перифокальной зоны. Т.е. по мере прогрессии опухоли усиливается метаболическая нестабильность окружающего опухоль региона. Но самое главное, на что хотелось бы обратить внимание, – метаболическое состояние ткани по линии резекции, также соответствующее, на наш взгляд, понятию «опухолевое поле». Считается, что изменения показателей метаболизма в этом регионе происходят значительно быстрее и интенсивнее, чем в отдаленных от опухоли частях организма. Этому способствует комплекс неслучайных обстоятельств и, прежде всего, опухолевый ангиогенез как необходимое условие для развития метастазов вдоль заранее подготовленных сосудистых путей [2]. Полученные результаты позволяют задуматься о границах резекции при меланоме кожи, учитывая уровень факторов ангиогенеза.

Список литературы

1. Вартанян А.А. Молекулярные механизмы васкулогенной мимикрии при злокачественных заболеваниях: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2012. – 39 с.
2. Лю Б. Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция): монография. – Алматы: КазНТУ, 2003. – 706 с.
3. Парсункова К.А. Цитокиновый профиль у больных с диссеминированной меланомой в ходе вакцинотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
4. Ключевой активатор ангиогенеза – фактор роста эндотелия сосудов у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы / М.Ф. Трапезникова, А.Н. Шибяев, И.А. Казанцева, А.П. Морозов, О.С. Миронова, Л.Е. Гуревич, С.Б. Уренков, Н.Е. Кушлинский // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – № 2–3 (10–11). – С. 107–110.
5. Фридман М.В., Демидчик Ю.Е. Ангиогенез и рак-медико-биологическое значение, методы оценки, перспективы дальнейшего изучения // Онкологический журнал. – 2009. – Т.3, № 2 (10). – С. 82–90.

6. Groves M.D., Hess K.R., Puduvalli V.K., Colman H., Conrad C.A., Gilbert M.R., Weinberg J., Cristofanilli M., Yung W.K., Liu T.J. Biomarkers of disease: cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor (VEGF) and stromal cell derived factor (SDF)-1 levels in patients with neoplastic meningitis (NM) due to breast cancer, lung cancer and melanoma. // J Neurooncol. – 2009. – № 94(2). – P. 229–234.

7. Hagedorn M., Vanscheidt W., Strasser W., Bauknecht T. Determination of epidermal growth factor (EGF) receptors in basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and melanomas // Z Hautkr. – 1990. – № 65(6). – P. 568–570.

8. Ferrera M., Tsang C.S., Distel R.J. et al. TGF-β1 interactome: Metastasis and beyond // Cancer Genom. And Proteom. – 2010. – 7, № 4to – P. 217–229.

9. Sachdev D., Yee D. Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy // Mol Cancer Ther. – 2007. – № 6. – P. 1–12.

10. Zhu X., Asa S.L., Ezzat S. Genetic and epigenetic mechanisms down-regulate FGF receptor 2 to induce melanoma-associated antigen A in breast cancer // Am J Pathol. – 2010. – № 176(5). – P. 2333–2343.

References

1. Vartanjan A.A. Molekuljarnye mehanizmy vaskulogennoj mimikrii pri zlokachestvennyh zabolevaniyah Avto-refdoktbi-olnauk, Moskva, 2012.

2. Lju B.N. Starenie, vozrastnye patologii i kancerogenez (kislородно-perекисная koncepcija). Almaty, KazNTU, 2003.

3. Parsunkova K.A. Citokinovyj profil' u bol'nyh sdisseminirovannoj melanomoj v hode vakcino-terapii. Avto-ref. diss kand med. nauk, Moskva, 2010.

4. Trapeznikova M.F., Shibaev A.N., Kazanceva I.A., Morozov A.P., Mironova O.S., Gurevich L.E., Urenkov S.B., Kushlinskij N.E. Sibirskij onkologicheskij zhurnal, 2004, no. 2–3 (10–11), pp. 107–110.

5. Fridman M.V., Demidchik Ju.E. Onkologicheskij zhurnal, 2009, Vol. 3, no2 (10), pp. 82–90.

6. Groves M.D., Hess K.R., Puduvalli V.K., Colman H., Conrad C.A., Gilbert M.R., Weinberg J., Cristofanilli M., Yung W.K., Liu T.J. J Neurooncol., 2009, 94(2), p. 229–234.

7. Hagedorn M., Vanscheidt W., Strasser W., Bauknecht T. Z Hautkr., 1990, 65(6), pp. 568–570.

8. Perera M., Tsang C.S., Distel R.J. et al. Cancer Genom. and Proteom., 2010, Vol. 7, no 4, pp. 217–229.

9. Sachdev D., Yee D. Mol Cancer Ther., 2007, no 6, pp. 1–12.

10. Zhu X., Asa S.L., Ezzat S. Am J Pathol., 2010, 176(5), pp. 2333–2343.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отделения биотерапии онкологических заболеваний Института аридных зон ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 03.06.2013.