

АНГИОГЕНЕЗ И ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА, РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Завьялова О. В., Спиваковский Ю. М., Захарова Н. Б., Черненко Ю. В., Злобина О. В.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, ул. Большая Казачья, 112, Саратов, 410012

ANGIOGENESIS AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, ROLE IN THE PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Zavyalova O. V., Spivakovskiy Y. M., Zakharova N. B., Chernenkov Y. V., Zlobina O. V.

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Bolshaya Kazachiya str., 112, Saratov, 410012

Завьялова Ольга Владимировна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ

Спиваковский Юрий Маркович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ;

Захарова Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры лабораторной клинической диагностики, заведующая ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ;

Черненко Юрий Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ;

Злобина Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ;

Zavyalova O. V. — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate;

Spivakovskiy Y. M. — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;

Zakharova N. B. — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science;

Chernenkov Y. V. — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science.

Zlobina O. V. — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Histology, I of the Department, Candidate of Medical Science.

**Завьялова
Ольга Владимировна**
Zavyalova Olga V.
E-mail:
zavyalova.ov@yandex.ru

Резюме

В обзоре литературы авторы представляют информацию об ангиогенезе, как процессе формирования новых кровеносных сосудов в органе или ткани из уже существующей сосудистой сети путем миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, а так же о процессах его регуляции. Представлены ключевые регуляторные системы ангиогенеза. Основное внимание уделено фактору роста эндотелия сосудов. Особо структурированы данные о роли фактора роста эндотелия сосудов при патологии человека, в том числе при заболеваниях желудочно-кишечного тракта воспалительной и неопластической природы.

Ключевые слова: ангиогенез, факторы регуляторы ангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов, заболевания желудочно-кишечного тракта

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 110 (10):77–82

Summary

A review of the literature, the authors present information about angiogenesis, as the process of formation of new blood vessels in the organ or tissue from pre-existing vasculature by migration and proliferation of endothelial cells, as well as on the processes of regulation. Presents key regulatory system angiogenesis. The main attention is paid Vascular endothelial growth factor (VEGF). Specially structured data on the role of Vascular endothelial growth factor in human pathology, including diseases of gastrointestinal tract, inflammatory and neoplastic nature.

Keywords: angiogenesis, angiogenesis regulator factors, vascular endothelial growth factor, diseases of gastrointestinal tract

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 110 (10):77–82

В последние годы отмечается лавинообразное число публикаций, посвященных теме ангиогенеза (А) в развитии различных заболеваний. Появление новых сосудов у человека отмечается в условиях регенерации тканей, при развитии опухолей, при организации коллатерального кровообращения. Важные наблюдения сделаны в процессе изучения сосудов в очаге воспаления [1].

А представляет собой процесс формирования новых кровеносных сосудов в органе или ткани из уже существующей сосудистой сети путем миграции и пролиферации эндотелиальных клеток (ЭК) [2]. Установлена его важная роль в основных физиологических процессах в организме человека, в том числе в процессах связанных с репродукцией: создания условий для созревания плодного яйца, развития хориона, плаценты, сохранения беременности, роста тканей во время эмбриогенеза, пролиферации эндометрия и женском репродуктивном цикле [3].

Рост сосудов играет важную роль и в патогенезе многих патологических процессов, таких как заживление ран, ликвидации очагов воспаления, процессов рубцевания и рассасывания тромбов, инкапсуляции инородных тел, а также имеет место при росте и метастазировании опухолей. Проблема А является существенной в процессах формировании коллатеральной циркуляции в тканях стимулированных ишемией, при пересадке органов и тканей, в том числе при реакции «трансплантат против хозяина» [4].

Нарушение роста сосудов и возникновение новых сосудов отмечено и при различных хронических воспалительных заболеваниях. Избыточный рост микрососудов происходит при диабете, псориазе, ревматоидном артрите (РА), ишемии миокарда, сетчатки, прогрессировании и росте атеросклеротической бляшки. При целом ряде заболеваний, как инфаркт головного мозга, хроническая ишемия нижних конечностей выявлено снижение скорости роста сосудистого русла [5].

Несомненно, актуальны процессы неоангиогенеза для злокачественных новообразований, так как рост опухоли не возможен без образования в ней разветвленной сети сосудов, обеспечивающих адекватное снабжение клеток кислородом и питательными веществами [2].

Процесс А протекает в несколько последовательных этапов, включающих в себя: активацию эндотелиоцитов, протеолитическую деградацию экстрацеллюлярного матрикса с растворением базальной мембраны посредством действия специфических протеаз — коллагеназ и плазминоген-активаторов, что увеличивает сосудистую проницаемость. Этот процесс дополняется миграцией ЭК из стенок сосудов через периваскулярную ткань по направлению к ангиогенному стимулу, формированием сосудистого каркаса через внутриклеточные вакуоли или внеклеточные каналы и становлением функциональной зрелости эндотелия, с образованием новых гладкомышечных клеток (ГМК) и перицитов и организации их в сосудистую сеть [1,2,4].

Рост новых сосудов определяется балансом между стимуляторами и ингибиторами А (табл.1). При низком значении соотношения стимуляторов

к ингибиторам А образование новых сосудов снижается. Напротив, при высоких значениях соотношения возникает запуск неоангиогенеза [1-7].

Кроме того, естественным стимулом к А при физиологических и патологических состояниях становится недостаток кислорода (гипоксия или ишемия), который через активатор транскрипции факторов А — индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), стимулирует экспрессию многих ангиогенных факторов и, прежде всего, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) — основного регулятора А, как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде развития организма.

В настоящее время внимание исследователей все больше привлекают вопросы применения различных медикаментозных средств, для коррекции образования новых кровеносных сосудов, что, несомненно, является перспективным в терапии многих заболеваний. К последним можно отнести ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные нарушения, раневую хирургию, реконструктивную хирургию сосудов. Подавление процессов А с помощью терапевтических средств откроет новые возможности в лечении злокачественных заболеваний [8].

Центральную роль в развитии, как физиологического, так и патологического А играет VEGF. VEGF представляет собой биологически активный гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой около 45 кДа. митогенный только для ЭК. Его уровень повышен в тех тканях, где активно протекает А, его рецепторы экспрессируются на ЭК в близлежащих кровеносных сосудах [9].

Геном млекопитающих кодирует пять членов семьи VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PLGF. VEGF-A, VEGF-B, и PLGF являются главными медиаторами А, тогда как VEGF-C и VEGF-D регулируют процессы формирования лимфатических сосудов [1].

Среди них наиболее изучен VEGF-A, который имеет решающее значение для формирования кровеносных сосудов во время раннего эмбриогенеза. Несколько изоформ VEGF-A генерируются путем альтернативного сплайсинга размером 121, 165, 189, 206 аминокислотных остатков [2]. VEGF-A165 экспрессируется в нормальной ткани в значительно большем количестве, чем в опухолевой ткани. VEGF-A-транскрипция возможна в ответ на гипоксию и при активации онкогенов. VEGF-B поддерживает в нормальных условиях гематоэнцефалический барьер. VEGF-C стимулирует лимфоангиогенез и обладает способностью действовать на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток.

VEGF обладает способностью связываться с тирозинкиназными рецепторами (VEGFR), расположенными на мембране эндотелиоцитов. У человека в настоящее время изучено три рецептора VEGF (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) [10].

На нормальных клетках эндотелия в здоровом организме таких рецепторов нет. Активация рецепторов на клетках приводит к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих А и индуцирующих провоспалительные реакции.

Факторы стимулирующие ангиогенез	Факторы угнетающие ангиогенез
Ангиогенин	Ангиоаррестин
Фактор некроза опухоли-Альфа (ФНО - α)	Ангиостатин (фрагмент плазминогена)
Трансформирующий фактор роста-бета (TGF - β)	Вазостатин
Трансформирующий фактор роста-Альфа (TGF- α)	Васкулоостатин
Пролиферин	Интерферон-индуцируемого белка (IP-10)
Програнулин	Тропонин I
Плеотрофин (PTN)	Интерферон альфа и гамма
Тромбоцитарный фактор роста-BB (PDGF-BB)	Тромбоспондин-1 (TSP-1) и -2
Тромбоцитарный эндотелиальный фактор роста клеток (PD-ECGF)	Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)
Плацентарный фактор роста	Таргетинг фибронектин-связывающий интегрина
Ангиопоэтин-1	Пролиферин-связанный белок (PRP)
Факторы роста фибробластов (aFGF и bFGF)	Ретиноиды
Фоллистатин	Пролактин 16kD фрагмент
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	Эндостатин (фрагмент коллагена XVIII)
Фактор роста гепатоцитов (HGF)	Ингибитор активатора плазминогена
Интерлейкин-8 (IL-8)	Плацентарный ингибитор рибонуклеазы
Лептин	Ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs)
Мидкин	Тромбоцитарный фактор-4 (ПП.F4)
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)/фактор сосудистой проницаемости (ВПФ)	Антиангиогенный антитромбин III
	Интерлейкин-12 (IL-12)
	Хондромодулин
	Гепарина гексасахарид
	Фрагмент фибронектина

Таблица 1. Регуляторы ангиогенеза.

Также существуют два нетирозинкиназных рецептора, усиливающих активационный сигнал, но не обладающих способностью проводить его в клетку. Это нейропилины-1 и -2 (NRP-1, NRP-2). Нарушение функции сосудов в результате дефектов в структуре VEGF или его рецепторов может стать причиной различных заболеваний [11,12].

VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, их предшественников и моноцитов, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует расширению кровеносных сосудов через усиление продукции оксида азота (NO) в результате стимуляции NO-синтазы. То есть, VEGF играет важную роль в инициации процессов воспаления [13]. Патогенетически значимое повышение уровня VEGF отмечается у больных с различными воспалительно-деструктивными заболеваниями суставов, при обострении пиелонефрита. Данные проведенных исследований свидетельствуют о сложных изменениях в системе А при сахарном диабете (СД). Активация А в сетчатке глаза является обязательным атрибутом пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР). Развитие макрососудистых осложнений СД, напротив, сопровождается подавлением интенсивности А. У больных ишемической болезнью сердца и в подострой стадии инфаркта миокарда установлено снижение содержания VEGF. В ряде работ приводятся данные, которые могут указывать на связь уровня VEGF с показателями липидного обмена и его роль в развитии атеросклероза [10].

Таким образом, VEGF представляет собой мультифункциональный цитокин, физиологические эффекты которого могут быть, как положительными и необходимыми для нормального функционирования органов и тканей, так и приводить к патологическим, даже смертельно опасным осложнениям заболеваний.

В настоящее время исследования уровня VEGF при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в основном посвящены формированию опухолевых заболеваний. В ряде исследований показано, что повышенная экспрессия VEGF коррелирует

с неблагоприятным течением заболевания и высокой вероятностью рецидивов [14].

Связь между уровнем А в опухоли и ее метастазированием подтверждена корреляцией между течением заболевания и плотностью микрососудов первичной опухоли. Например, при аденокарциноме желудка повышение уровня VEGF сопровождается увеличением плотности микрососудов внутри опухолевой ткани. При этом плотность микрососудов может использоваться в качестве маркера неблагоприятного прогноза. Неопластические сосуды, как структурно, так и функционально отличаются от нормальных. Они характеризуются высокой проницаемостью, отсутствием структурированности сосудистой сети и малочисленностью перicyтов. Экспрессия VEGF повышает проницаемость сосудов, что способствует проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло. Хаотичное расположение опухолевых сосудов приводит к неравномерному поступлению кислорода в окружающие ткани, в результате образуются локальные очаги гипоксии. Неопластический рост сосудов включает взаимодействие опухолевых и ЭК. Кроме индукции А в опухолях, VEGF выполняет и ряд других функций, способствующих опухолевой прогрессии [15].

В ряде исследований получены данные о наличии корреляции между экспрессией VEGF в опухоли и степенью их злокачественности, в частности в злокачественных новообразованиях толстой кишки, поджелудочной железы, желудка, пищевода [16-19]. Повышенная экспрессия VEGF обнаружена в панкреатических опухолевых клетках по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы [20].

При раке пищевода в опухоли значительно повышается концентрация VEGF по сравнению с неизменной слизистой пищевода. При этом уровень VEGF связан с глубиной инвазии опухоли и ее протяженностью по пищеводу.

В некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь развития рака пищевода в зоне рубцового сужения через 40 лет после химического ожога

пищевода [21]. По мнению данных исследователей, обращает на себя внимание резко выраженный ангиоматоз подлежащей ткани рубца с обилием кровеносных сосудов всех отделов микроциркуляторного русла и преобладанием капилляров, что является косвенным признаком начинающейся малигнизации эпителия. При этом отмечено, что важную роль играет хронический гастроэзофагеальный рефлюкс, приводящий к развитию эзофагита и забросу агрессивного для слизистой оболочки (СО) пищевода желудочного содержимого. Рубец в стенке пищевода у таких больных представлен преимущественно волокнистой соединительной тканью с небольшим количеством фибробластов и очагами ангиоматоза с наличием скоплений тонкостенных сосудов синусоидного типа. Вероятнее всего, рубцовая ткань нарушает нормальную трофику и иммунную регуляцию регенерации эпителия, что может приводить к возникновению ее патологии, лежащей в основе последующей атипичии эпителия и малигнизации. Существует возможность предположить, что подобные изменения в органах ЖКТ возможны и при иных состояниях, сопровождающихся язвообразованием с последующей репарацией.

Кроме того, высокие уровни экспрессии VEGF наблюдаются в поражениях ЖКТ предраковой этиологии, таких как хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия. Ряд исследователей предполагает, что изменение экспрессии VEGF может способствовать ранней стадии желудочного канцерогенеза. Считается, что гипергастринемия в сочетании с другими факторами роста (HGF, TGF, EGF) индуцирует развитие неопластической трансформации, как эпителиальных, так и лимфоидных клеток посредством мутаций ряда протоонкогенов. При раке желудка, как и при MALT-лимфоме, отмечается усиление экспрессии циклооксигеназы-2, связанной с гипергастринемией и другими факторами роста, способствующими А (простагландины, bFGF, VEGF) [22].

Таким образом, развитие новых сосудов из существующих ЭК является общим патофизиологическим механизмом, вовлеченным в патогенез воспалительных и язвенных повреждений ЖКТ.

При хроническом воспалении страдают эндотелиоциты, являющиеся секреторными клетками и имеющие существенное значение в межклеточных взаимодействиях.

Клетки, вовлеченные в воспалительный процесс, могут участвовать в А посредством секреции воспалительных цитокинов, которые в свою очередь влияют на активацию клеток эндотелия, их пролиферацию, миграцию и выживаемость [23]. Эндотелиоциты вырабатывают ламинин, который обеспечивает их прочное сцепление с базальной мембраной. Кроме того, они продуцируют ряд медиаторов, усиливающих пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Поэтому повреждение эндотелия сосудов способствует нарушению процессов межклеточной регуляции. Изменение соотношения цитокинов, Т-хелперов 1 и 2 (Th1 и Th2), активация синтеза различных факторов роста и протеолитических ферментов сопровождаются активацией А, нарушением процессов

пролиферации и апоптозом клеток, дальнейшим изменением экспрессии генов.

Наиболее ярким примером патологии ЖКТ, связанным с А, является язвенная болезнь (ЯБ). Развитие язвенного дефекта в СО гастродуоденальной зоны (ГЗ) представляет собой глубокое нарушение процессов репарации. В зоне репарации, при непосредственном вовлечении в процесс пула сосудистых ЭК происходит разбалансировка процессов пролиферации и апоптоза.

Восстановление СО при ЯБ требует воссоздания эпителиальных структур и подлежащей соединительной ткани, в том числе сосудов и мышечного слоя. Эта сложная взаимосвязь событий требует высокой степени координации между различными типами клеток, где наиболее важную роль играет VEGF. Процесс активации А сопряжен с пролиферацией юных фибробластов в периваскулярной зоне, что обеспечивает создание оптимальных условий для восстановления структурно-функциональной целостности покровного эпителия и его барьерных свойств [24].

Однако по данным литературы VEGF может играть двойную роль в защите и восстановлении СОЖ. С одной стороны, он может улучшить сопротивление слизистой увеличением сосудистой проницаемости, что позволяет удалять токсичные для желудка агенты и уменьшать площадь геморрагических поражений. С другой стороны, он может способствовать развитию ангиогенного ответа вместе с другими факторами роста. Таким образом, VEGF является фактором репарации для изъязвленной СОЖ путем поддержания жизнеспособности клеток эндотелия, вызывая их пролиферацию, хемотаксис и влияя на проницаемость сосудов. Ряд работ доказывает участие факторов-регуляторов А в развитии микрососудистых осложнений ЯБ [25].

Результаты исследований [26] подтверждают неспецифический характер поражения эндотелия, как при желчнокаменной болезни (ЖКБ), так и при хронических вирусных заболеваниях печени, а также у больных с очаговыми процессами в печени и хроническим вирусным гепатитом С. Эти заболевания протекают с первичным либо вторичным поражением паренхимы печени на фоне воспалительной активности и функциональных нарушений гепатоцитов, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), ухудшению кровообращения в печени, развитию фиброза и активации А. Также выявлена взаимосвязь между уровнем VEGF и активностью печеночных трансфераз [27].

В основу патогенеза хронического воспаления СО ГЗ, несмотря на многообразие этиологических факторов, входит нарушение физиологической регенерации с последующим формированием локальных воспалительных реакций и микроциркуляторных нарушений. В результате прогрессирования воспаления закономерно возникают повреждения эпителия посредством индукции апоптоза эпителиоцитов СОЖ или развития некрозов с образованием эрозий и язв на СОЖ или СО ДПК, опосредованных активными формами кислорода и NO нейтрофилов. Основой их формирования становится срыв местной системы саморегуляции и кратковременные

явления ангиоспазма, сопровождающиеся ЭД. В результате нарушения микроциркуляции возникающая тканевая ишемия в СОЖ, приводит к включению VEGF и FGF, которые связываются с рецепторами VEGF-R2 и VEGF-R1 клеток, участвующих в неоангиогенезе. Это обеспечивает миграцию ЭК-предшественников в зону повреждения. Вырабатываемый ими VEGF-A оказывает митогенное действие на ЭК, активируя их пролиферацию и дифференцировку, реализуя, тем самым, ангиогенный эффект. Возрастает продукция различных провоспалительных цитокинов с развитием оксидативного стресса, активацией ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB), индуцибельной синтазы NO (iNOS), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и протеиназы. При повреждении ЭК гипоксической природы активируется выработка VEGF, что стимулирует процессы А и приводит к формированию новых сосудов.

Заключение

С учетом многоплановости влияния и полифункциональности факторов-регуляторов А остается много нерешенных и важных вопросов, что делает перспективным изучение показателей семейства VEGF в развитии воспалительно-деструктивных процессов СО ГЗ, в т. ч. в рамках изучения возрастных особенностей. Особенно актуальным это представляется в педиатрической практике, когда медиаторы А, могут отражать эффективность восстановления системы микроциркуляции и репаративного потенциала СО.

К новому направлению в настоящее время можно отнести создание продуктов функционального диетического питания, посредством которых осуществляется влияние на процессы А. При этом включение некоторых веществ и продуктов

Представляется интересным, исследование влияния *Helicobacter pylori* (НР) на А. Хорошо известно, что НР является основным этиологическим фактором возникновения хронических гастритов, ЯБ. В ряде исследований отмечено формирование новых кровеносных сосудов при инфицировании НР. Инфекционный агент способен прямо или опосредованно повреждать ЭК, которые в дальнейшем индуцируют ряд изменений в микрососудах СОЖ и активируют А, необходимый для ее заживления. Данные факторы необходимы для восстановления СОЖ и ДПК у пациентов с ЯБ. А достаточно активен в дебюте заболевания ЯБ при инфицировании НР, но затем постепенно ослабевает, что приводит к медленному заживлению язвенных дефектов. Взаимосвязь НР и факторов А в литературе представлена единичными работами [28].

в рационы больных и посредством этого оказание влияния на процессы А является не столь отдаленной перспективой. И в этой связи, первыми в ряду заболеваний, на которые можно было бы оказать воздействие посредством диетологического влияния, являются заболевания ЖКТ [15]. Представляется интересным мнение Президента и медицинского директора Фонда ангиогенеза Уильяма Ли (William W. Li), о том, что «...здоровье в XXI веке будет революционно зависеть от лекарственных средств и продуктов питания, воздействующих на ангиогенез... Этот подход будет иметь огромный потенциал воздействия на общественное здравоохранение в XXI веке, сопоставимый с потрясающим эффектом, оказанным антибиотиками в веке XX» [29].

Литература

1. Куприянов В. В., Миронов В. А., Миронов А. А., Турина О. Ю. Ангиогенез. — М.: Квартет. — 1993. — 170 с.
2. Folkman J. Angiogenesis. Annu. Rev. Med. — 2006. — vol. 57. — pp. 1–18.
3. Бурлев В. А., Зайдиева З. С., Ильясова Н. А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор). Пробл. Репрод. — 2008. — № 3. — С. 15–22.
4. Повецenco О. В., Повецenco А. Ф., Коненков В. И. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза. Успехи физиол. Наук. — 2012. — Т. 43. — N 3. — С.48–61.
5. Гавриленко Т. И., Рыжкова Н. А., Пархоменко А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. Украинский кардиологический журнал. — 2011. — № 4. — С.87–95.
6. Kiichi H., Gregg L. S. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. Critical Reviews in Oncology/Hematology. — 2006. — vol. 59. — no. 1. — pp. 15–26.
7. Захарова Н. Б., Дурнов Д. А., Михайлов В. Ю. и соавт. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови. Фундаментальные исследования. — 2011. — № 11-1. — С. 215–220.
8. Ferrara N., Kerbel R. S. Angiogenesis as a therapeutic target. Nature.—2005. — vol. 438. — pp. 967–974.
9. Ferrara N. History of Discovery Vascular Endothelial Growth Factor. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2009. — vol. 29. — pp 789–791.
10. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. J. Biochem.. — 2013. — vol. 153. — no. 1. — pp 13–19.
11. Арутюнян И. В., Кананыхина Е. Ю., Макаров А. В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе. КТТИ. — 2013. — Т. 8. — № 1. — С. 12–18.
12. Alitalo K, Tammela T, Petrova T. V. Lymphangiogenesis in development and human disease. Nature.—2005.—vol. 438. — no.7070. — pp. 946–953.
13. Москаленко В. И., Чомаева А. А., Москаленко В. В., Поваляев А. В. Оксид азота и ангиогенез. Московский хирургический журнал. — 2012. — № 2. — С. 27–32.
14. Поликарпова С. Б., Любимова Н. В., Смирнова Е. А. и соавт. Ангиогенные факторы в сыворотке крови больных нейроэндокринными опухолями органов брюшной полости. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — N 10. — С.438–441.
15. Чехонин В. П., Шеин С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестн. РАМН. — 2012. — № 2. — С. 23–33.
16. Меренцев С. П., Лисняк И. А., Осинский Д. С. и соавт. Уровень фактора роста эндотелия сосудов

- в сыворотке крови больных раком желудка. Онкология. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С.21-24.
17. Шевлюк Н.Н., Боков Д.А., Стадников А.А., Сенчукова М.А. Морфологическая характеристика сосудов подслизистой основы желудка на участках, прилежащих к опухоли, Морфология. — 2011. — № 4. — С.18-22.
 18. Бузина Р.В., Пивоваров Н.Н. Морфологические особенности ангиогенеза в раке желудка. Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2008. — Т. 9. — № 4. — С. 525-528.
 19. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al. Importance of lymph vessel in gastric cancer: a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer. J. Clin. Pathol. — 2006. — vol.59. — pp. 77-82.
 20. Seo Y., Baba H., Fukuda T., et al. High expression of vascularendothelial growth factor is associated with livermetastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreaticadenocarcinoma. Cancer. — 2000. — vol. 88. — pp. 2239-2245.
 21. Аллахвердян А. С., Мазурин В. С., Казанцева И. А., Исаков В. А. Гастроэзофагеальный рефлюкс — фактор риска малигнизации послеожоговых и пептических стриктур пищевода. Consilium Medicum. — 2006. — № 2. — С. 18-22.
 22. Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et.al. Effect of polymorphisms in the 3' untranslated region (3' — UTR) of vascular endothelial growth factor gene on gastric cancer and peptic ulcer diseases in Japan. Mol Carcinog. —2009.-vol.48.-no.11.-pp.1030-1037.
 23. Albini et al. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. Cancer Res. — 2005. — vol. 65. — pp. 10637-41.
 24. Маев И. В., Горбань В. В., Салова Л. М. Морфологические и возрастные особенности гастродуоденального кровотока у больных язвенной болезнью и пути его коррекции. Рос. Журн. Гепат. И гастроэнтерол. — 2007. — № 4. — С. 7-12.
 25. Суслева О.Н. Перестройка сосудистого русла маргинальной зоны язвы двенадцатиперстной кишки после кровотечения. Морфология. — 2009. — Т. 3. — № 1. — С. 61-65.
 26. Щёктова А. П., Котельникова Л. П., Мугатаров И. Н., Федачук Н. Н. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. Фундаментальные исследования. — 2013.-№5-2. — С. 451-455.
 27. Вирстюк Н. Г., Сенютрович Н. Р. Роль факторов роста в патогенезе поражений печени у больных с метаболическим синдромом и хроническим бескаменным холециститом. Клиническая медицина. — 2013. — № 9. — С. 22-25.
 28. Pousa I. D., Gisbert J. P. Gastric angiogenesis and Helicobacter pylori infection. Rev. esp. enferm.dig. — 2006. — vol.98. — no 7. — pp. 527-541.
 29. <https://www.angio.org/about/>. [доступ 02.07.2014]