



УДК:618.146–006.6–018:616.13/16:612.015.1:616.055

## ИЗМЕНЕНИЯ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ, НЕОАНГИОГЕНЕЗА И СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА В ТКАНИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Kit O. I., Frantsiyants E. M., Nikipelova E. A., Komarova E. F., Kozlova L. S., Tavaryan I. S., Averkin M. A., Cheryarina N. D.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

## CHANGES IN MARKERS OF PROLIFERATION, NEOANGIOGENESIS AND PLASMINOGEN ACTIVATION SYSTEM IN RECTAL CANCER TISSUE

Kit O. I., Frantsiyants E. M., Nikipelova E. A., Komarova E. F., Kozlova L. S., Tavaryan I. S., Averkin M. A., Cheryarina N. D.

Rostov Research Oncological Institution, Rostov-on-Don

Козлова

Лариса Степановна

Kozlova Larisa S.

E-mail:

super.gormon@yandex.ru

*Kit Олег Иванович* — директор РНИОИ, д.м.н., профессор;

*Франциянц Елена Михайловна* — рук. Лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей РНИОИ, д.б.н., профессор;

*Никипелова Елена Алексеевна* — учёный секретарь РНИОИ, к.м.н., доцент;

*Комарова Екатерина Фёдоровна* — главн. науч. сотр. РНИОИ, д.б.н.;

*Козлова Лариса Степановна* — ст. науч. сотр. РНИОИ, к.б.н., доцент;

*Таварян Ирина Стасио* — науч. сотр. РНИОИ;

*Аверкин Михаил Александрович* — хирург-онколог РНИОИ, к.м.н.;

*Черярина Наталья Дмитриевна* — врач-лаборант РНИОИ.

*Kit Oleg Ivanovich* — Director of RROI, D. Sc. in Medicine, Professor;

*Frantsiyants Elena Mikhailovna* — Head of RROI Laboratory «Study of pathogenesis of malignant tumors», D. Sc. in Biology, Professor;

*Nikipelova Elena Alekseyevna* — Scientific Secretary of RROI, MD, PhD, docent;

*Komarova Ekaterina Fedorovna* — chief researcher of RROI, MD, PhD;

*Kozlova Larisa Stepanovna* — senior researcher of RROI, MD, PhD, docent;

*Tavaryan Irina Stasio* — researcher of RROI;

*Averkin Mikhail Aleksandrovich* — surgical oncologist of RROI, MD, PhD;

*Cheryarina Natalia Dmitriyevna* — laboratory doctor of RROI.

### Резюме

**Цель исследования:** определение уровня некоторых тканевых факторов роста, показателей фибринолитической системы и ММП-3 для уточнения роли их изменений в умеренно дифференцированной аденокарциноме прямой кишки.

**Материалы и методы.** В цитозолях ткани, полученной во время операции от 73 больных (первичные аденокарциномы, st III, G2, 47 мужчин и 26 женщин 38–74 лет, T<sub>1-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), исследовали уровень факторов роста и неоангиогенеза, показатели тканевой фибринолитической системы и ММП-3 методами ИФА на стандартных тест-наборах.

**Результаты.** В аденокарциноме прямой кишки установлено увеличение содержания факторов роста VEGF-A, IGF и TGF-β<sub>1</sub>, рецепторного белка VEGF-R; активатора плазминогена uPA; металлопротеиназы ММП-3. Обнаружены гендерные различия содержания VEGF-A и TGF-β<sub>1</sub>. В перифокальной зоне опухоли выявлено повышение содержания и активности только uPA и ММП-3. В ткани как аденокарциномы, так и её перифокальной зоны не установлено изменений EGF. В тканевой системе фибринолиза и ММП-3 не обнаружено достоверных различий, связанных с полом больных. Возрастных различий также не установлено.

**Выводы.**

1. Одновременная экспрессия IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta_1$ , VEGF-A и его рецептора в ткани злокачественной опухоли, а также усиленное освобождение плазмина из профермента и активация MMP-3 имеет очевидную связь с формированием патогенного механизма создания сосудистой сети в умеренно дифференцированной аденокарциноме прямой кишки.

2. Активация протеиназы PA и MMP-3 в перифокальной зоне опухоли может служить показателем ее инвазивной активности.

3. Выявлены гендерные различия в содержании VEGF-A и TGF- $\beta_1$  в ткани опухоли, не установлено существенных связей с полом больных для IGF, EGF, показателей фибринолиза и MMP-3.

**Ключевые слова:** факторы роста, фибринолиз, аденокарцинома прямой кишки, гендерные различия.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 114 (2):40–45

**Summary**

**Aim of the study:** determination of levels of some tissue growth factors, fibrinolytic system indices and MMP-3 for specification of the role of their changes in moderately differentiated adenocarcinoma of the rectum.

**Materials and methods.** Levels of growth factors and neoangiogenesis, tissue fibrinolytic system indices and MMP-3 were studied in cytosols of tissue obtained from 73 patients (primary adenocarcinomas, st. III, G2, 47 men and 26 women aged 38–74 years, T<sub>1-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) by the ELISA method using standard test kits.

**Results.** Increase in the content of growth factors VEGF-A, IGF and TGF- $\beta_1$ , the receptor protein VEGF-R, plasminogen activator uPA and metalloproteinases MMP-3 was detected in adenocarcinoma of the rectum. Gender differences in VEGF-A and TGF- $\beta_1$  content were found. Increase in levels and activity of uPA and MMP-3 only was detected in perifocal zone of the tumor. Changes in EGF content were found neither in adenocarcinoma tissue nor in its perifocal zone. No significant gender differences were observed in tissue fibrinolytic system and MMP-3. Age differences were not found either.

**Conclusion.**

1. Concurrent expression of IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta_1$  and VEGF-A and its receptor in malignant tumor tissue, as well as increased plasmin release from proenzyme and MMP-3 activation is apparently associated with the formation of pathogenic mechanism of vasculature development in moderately differentiated adenocarcinoma of the rectum.

2. Activation of uPA and MMP-3 in perifocal zone of the tumor can serve as an index of its invasive activity.

3. Gender differences in VEGF-A and TGF- $\beta_1$  content in tumor tissue were observed; significant association between patient gender and levels of IGF, EGF, fibrinolysis indices and MMP-3 was not found.

**Keywords:** growth factors, fibrinolysis, adenocarcinoma of the rectum, gender differences.

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2014; 114 (2):40–45

**Введение**

В злокачественных опухолях различного генеза обнаруживается повышение экспрессии генов факторов роста, относящихся к проангиогенным факторам [1–4]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является одним из наиболее сильных ангиогенных цитокинов, который, специфически действуя на эндотелиоциты, стимулирует образование новых сосудов. В большинстве опухолей человека концентрация VEGF повышена, в том числе при колоректальном раке, а EGF и IGF являются индукторами VEGF в норме и при патологии [4,5]. Кроме того, IGF-1 и IGF-2 являются мощными стимуляторами пролиферации клеток, а также обладают антиапоптотическим действием [6,7]. Доказано участие в процессах неоангиогенеза

плазмина (П), стимулирующего не только миграцию и пролиферацию клеток, но и активирующего латентный трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), некоторые изоформы VEGF, основной фактор роста фибробластов [3,8]. Неоваскуляризацию опосредует также система активаторов плазминогена (ПП), активирующая внеклеточный протеолиз [9,10]. В свою очередь на активность фибринолитической системы непосредственное влияние оказывает её взаимодействие с матричными металлопротеиназами — MMP. В частности, MMP-3 специфически расщепляет и инактивирует ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), активирует  $\alpha 2$ -антиплазмин — основной ингибитор П в физиологических условиях [11]. Молекулярные

**Таблица 1.**

Факторы роста в операционном материале прямой кишки.

**Примечание:**

<sup>1</sup> — достоверно по отношению к показателям в соответствующей линии резекции;

<sup>2</sup> — достоверно по отношению к показателям в ткани опухоли.

Показатели	Операционный материал: ткань прямой кишки с опухолью		
	Линия резекции	Перифокальная зона	Опухоль
VEGF-A (пг/г тк)	265,1±21,9	297,3±25,6 <sup>2</sup>	3114±121,4 <sup>1</sup>
VEGF-R (пг/г тк)	34,5±2,8	39,2±3,6 <sup>2</sup>	60,5±4,2 <sup>1</sup>
VEGF-A/ VEGF-R	7,7±0,8	7,6±0,6 <sup>2</sup>	51,5±4,2 <sup>1</sup>
IGF-I (мкг/г тк)	8,5±0,7	8,9±0,9 <sup>2</sup>	13,9±1,4 <sup>1</sup>
IGF-II (нг/г тк)	3,5±0,7	3,5±0,3 <sup>2</sup>	7,2±0,7 <sup>1</sup>
TGF-β <sub>1</sub> (пг/г тк)	255,4±24,3	298,2±28,3 <sup>2</sup>	469,7±15,8 <sup>1</sup>
EGF (пг/г тк)	66,3±5,4	69,8±5,8	63,8±6,2

**Таблица 2.**

Факторы роста в ткани злокачественной опухоли прямой кишки у мужчин и женщин.

**Примечание:**

<sup>1</sup> — достоверно по отношению к показателям у мужчин;

<sup>2</sup> — достоверно по отношению к показателям по линии резекции.

Показатели	Пол	Ткань прямой кишки	
		Линия резекции	опухоль
VEGF-A (пг/г тк)	м	215,2±17,1	1543±17,2 <sup>2</sup>
	ж	381,3±22,7 <sup>1</sup>	3600±27,9 <sup>1,2</sup>
IGF-I (мкг/г тк)	м	8,2±0,5	13,1±2,1 <sup>2</sup>
	ж	9,6±0,9	13,7±1,3 <sup>2</sup>
IGF-II (нг/г тк)	м	3,9±0,4	8,6±0,9 <sup>2</sup>
	ж	3,4±0,5	4,9±0,6 <sup>1,2</sup>
TGF-β <sub>1</sub> (пг/г тк)	м	248,6±25,3	172,8±11,2
	ж	282,2±21,1	576,3±21,8 <sup>1,2</sup>

**Таблица 3.**

Показатели тканевой фибринолитической системы и ММП-3 в операционном материале толстой кишки.

**Примечание:**

<sup>1</sup> — достоверно по отношению к показателям в соответствующей линии резекции;

<sup>2</sup> — достоверно по отношению к показателям в перифокальной ткани.

Показатели	Операционный материал: ткань прямой кишки с опухолью		
	Линия резекции	Перифокальная зона	Опухоль
РАР (нг/г тк)	77,6±6,2	64,7±6,8 <sup>2</sup>	109 ±10,1 <sup>1</sup>
ПГ (мм PL/г тк)	2,8±0,3	1,9±0,2 <sup>1</sup>	1,9±0,14 <sup>1</sup>
tPA-акт (ед/г тк)	7,1±0,74	5,4±0,5 <sup>1</sup>	3,1±0,73 <sup>1,2</sup>
tPA-AГ (нг/г тк)	38,5±6,3	36,2±3,4	32,3±7,8
uPA-акт (ед/г тк)	0,21±0,05	0,49±0,05 <sup>1</sup>	0,68±0,12 <sup>1,2</sup>
uPA-AГ (нг/г тк)	5,7±0,09	22,1±2,1 <sup>1</sup>	45,6±3,2 <sup>1,2</sup>
ММП-3 (нг/г тк)	22,1±7,5	44,2±3,2 <sup>1</sup>	68,0±6,7 <sup>1,2</sup>

взаимодействия ММП-3 с компонентами фибринолитической системы играют важную роль в формировании новых сосудов. Ряд ММП был обнаружен в ткани рака толстой кишки (РТК) 70–90% больных [12]. Считается, что активация ММП происходит по паракринному механизму с участием факторов роста, активных форм кислорода и цитокинов, секретируемых лимфоцитами и макрофагами, инфильтрирующими неоплазму [13]. До настоящего

времени остаются неизученными маркеры пролиферации и неоангиогенеза, а также система активаторов ПГ в метаболизме рака прямой кишки.

Целью настоящего исследования являлось изучение уровня некоторых тканевых факторов роста, показателей фибринолитической системы и ММП-3 для уточнения роли их изменений в умеренно дифференцированной аденокарциноме прямой кишки.

## Материал и методы исследования

Дизайн исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных во время операции от 73 больных с первичными аденокарциномами (st III, G2) прямой кишки (T<sub>1-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>). Возрастно-половой состав больных: 47 мужчин и 26 женщин 38–74 лет. В ходе оперативного вмешательства

производилось удаление злокачественных образований с последующим биохимическим исследованием образцов тканей: опухоли, её перифокальной зоны, а также визуально неизмененных участков кишки, расположенных в 10 см от края опухолевой ткани (линия резекции, гистологически неизменённая или условно здоровая ткань).

В 10% цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4,

содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА определяли активность комплекса плазмин-антиплазмин (РАР), содержание и активность активатора плазминогенаурокиназного типа (uPA-АГ и tPA-акт), активатора плазминогена тканевого типа (tPA-АГ и tPA-акт), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) (Technoclone, Австрия), MMP-3 (BCM Diagnostics, США), уровень ростовых факторов — VEGF-A и его рецептора VEGF-R, EGF (Biosource, США), IFR-I и IFR-II (Mediagnost, США), TGF- $\beta_1$

(BenderMedSystem, Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа, содержание плазминогена (ПГ) спектрофотометрическим методом (ACTICHRROMEPLG, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ MicrosoftExcel (Windows XP). Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ . Различия оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверной при  $p < 0,05$  [14].

## Результаты исследования и их обсуждение

В данном исследовании изучали содержание и особенности изменений факторов роста, компонентов системы активации плазминогена и MMP-3 в тканях умеренно дифференцированной аденокарциномы прямой кишки. Возрастных различий в содержании и активности исследованных показателей в ткани опухоли прямой кишки не выявлено.

Согласно полученным данным, уровень VEGF-A и его рецептора в образцах злокачественной опухоли превышал показатель из ткани её линии резекции в 11,7 раза и 1,8 раза соответственно (табл. 1). При этом баланс VEGF-A/VEGF-R в ткани злокачественной опухоли прямой кишки, отражающий уровень свободного VEGF-A, превосходил показатель условно здоровой ткани в 6,7 раза.

Известно, что повышению уровня экспрессии VEGF способствуют в числе прочих причин ростовые факторы, в частности EGF, TGF- $\beta$  и IGF [3]. Содержание инсулиноподобных факторов роста IGF-I, IGF-II и TGF- $\beta_1$  опухоли было выше, чем в соответствующей линии резекции: в 1,8 раза, 2,7 раза и в 1,9 раза. Уровень эпидермального фактора роста в ткани опухоли и линии резекции не имел достоверных различий. Оказалось достаточно неожиданным, что все показатели уровня изученных ростовых факторов в перифокальной зоне злокачественной опухоли прямой кишки не имели достоверных отличий от значений в условно здоровой ткани по линии резекции (табл. 1). Полученные результаты согласуются с данными литературы в том, что уровень VEGF и его рецептора играют ключевую роль в проявлении и развитии рака толстой кишки и, вероятно, могут интерпретироваться как показатели злокачественности опухоли [15].

В литературе имеются сообщения о существовании различий, связанных с полом больного, в риске развития РТК, биологические механизмы которого пока неясны [16]. В связи с этим, представляло интерес изучение экспрессии VEGF-A в исследуемых образцах ткани в зависимости от пола больных. Оказалось, что уровень VEGF-A в ткани злокачественной опухоли имел выраженные гендерные различия, причем этот показатель в ткани опухоли женщин был выше, чем у мужчин в 2,3 раза (табл. 2). При этом и в условно здоровой ткани женщин, сравнительно с аналогичной тканью мужчин, уровень указанной изоформы VEGF был выше в 1,8 раза.

Увеличение экспрессии инсулиноподобного фактора роста IGF-I в 1,7 раза в ткани рака прямой

кишки относительно линии резекции происходило вне зависимости от пола (табл. 2). Уровень IGF-II был повышен в ткани злокачественной опухоли в 2,2 раза, относительно условно здоровой ткани (табл. 1). Значения показателя IGF-II в ткани опухоли имели выраженные гендерные различия, при этом его значения у женщин были в 1,8 раза выше, чем в ткани опухоли больных мужского пола (табл. 2). Содержание EGF в исследованных образцах опухоли не изменялось.

Помимо способности стимулировать VEGF, IGF представляет особый интерес в качестве эндокринного фактора риска для развития рака толстой кишки, поскольку IGF-I и IGF-II являются активными стимуляторами пролиферации клеток, а также обладают антиапоптотическим действием [6,7]. С этих позиций полученные нами результаты указывают на то, что IGF-I и IGF-II являются мощными агентами пролиферации в слизистой толстой кишки, возможно, выступая факторами паракринной регуляции, как это описано для здоровых яичников, рака простаты [4,7,17]. Переход клеток на аутокринный и паракринный пути регулирования своего роста приводит к утрате контактного торможения, иммортализации опухолевых клеток и автономному росту опухоли [18], чему способствует и TGF- $\beta_1$ , являющийся промотором опухолеобразования на этапе зрелой опухоли [19].

Повышение уровня TGF- $\beta_1$  в 2 раза было установлено только в злокачественных опухолях прямой кишки женщин, относительно условно здоровой ткани, которая не имела гендерных различий (табл. 2). В опухоли прямой кишки мужчин этот показатель был даже несколько ниже, чем в ткани линии резекции — на 30,5% (табл. 2). Анализ направленности изменений VEGF-A и TGF- $\beta_1$  в исследуемых образцах тканей опухоли женщин показал их сходство, что указывает на возможность влияния TGF- $\beta_1$  на содержание VEGF в ткани злокачественной опухоли прямой кишки.

Сообщалось, что на экспрессию VEGF прямое воздействие оказывает образование uPA и плазмина [4,8]. Представляло интерес изучение показателей активности тканевой фибринолитической системы в опухолях прямой кишки. Известно, что система активаторов плазминогена опосредует неоваскуляризацию, активируя внеклеточный протеолиз, который, в свою очередь, приводит к разрушению базальной мембраны и матричных белков, создавая условия для миграции эндотелиальных клеток и формирования новых капилляров

[9,10]. Активаторы пламиногена обнаружены во всех исследованных образцах гистологически неизменённой ткани прямой кишки, однако гендерных различий найдено не было. Уровни tPA-АГ и tPA-акт были выше, чем аналогичных форм uPA в 33,8 раза и 6,7 раза соответственно (табл. 3). Что касается показателей tPA опухоли, то здесь наблюдалась другая направленность изменений. В ткани опухоли прямой кишки уровень tPA-акт был снижен в 2,3 раза относительно ткани линии резекции, а содержание tPA-АГ не отличалось от контрольных значений. Уровень uPA-АГ в цитозолях опухоли был повышен относительно ткани линии резекции в 8 раз, а uPA-акт — в 3,2 раза (табл. 3), в перифокальной зоне — в 4 и 2,3 раза соответственно. И uPA, и образованный им П активируют практически все факторы роста, участвующие в неоангиогенезе, особенно в условиях гипоксии, но и uPA, и плазмин реципрочно расщепляют рецепторы uPA, препятствуя его активации

## Заключение

Доказано, что формирование сосудов в злокачественных опухолях происходит на фоне модифицированной митогенной стимуляции и изменённого экстрацеллюлярного матрикса под влиянием VEGF, в активации которого участвуют и факторы роста, и компоненты фибринолиза [2,8]. Сам VEGF запускает активацию каскадов протеиназ, участвующих в деградации экстрацеллюлярного матрикса. Связываясь с эндотелиальными клетками, VEGF непосредственно индуцирует экспрессию активаторов и ингибиторов пламиногена, урокиназных рецепторов, опосредованно (через плазмин) — матриксных металлопротеиназ и других белков [3].

Таким образом, в проведённом исследовании формирование патогенного механизма создания сосудистой сети в умеренно дифференцированной аденокарциноме прямой кишки имеет очевидную связь с экспрессией различных факторов роста, плазмينا, MMP и гендерные различия. Связь выражалась, во-первых, в одновременной экспрессии IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta_1$  и VEGF-A в ткани злокачественной опухоли прямой кишки, а также усиленном освобождении плазмина из профермента и активации MMP-3. Гендерные различия касались вероятной регуляторной роли трансформирующего фактора роста TGF- $\beta_1$  в отношении VEGF-A, увеличивавшегося только в ткани опухоли прямой кишки женщин. Возможно, гендерный механизм

[8,11]. Содержание комплекса PAP в ткани опухоли прямой кишки было повышено в 1,4 раза, при этом отмечено снижение содержания ПГ в 1,5 раза, относительно линии резекции (табл. 3). Полученные результаты указывают на то, что в ткани аденокарциномы прямой кишки шло активное образование и uPA, и плазмина. В ткани перифокальной зоны рака прямой кишки показатели PAP не имели достоверных отличий от таковых в ткани линии резекции, а содержание ПГ соответствовало таковому в ткани опухоли.

Давно известно, что MMP активируются плазмином [8,12]. Установлено, что активность MMP-3 в ткани опухоли прямой кишки была выше показателей в линии резекции в 3,1 раза, в перифокальной ткани — в 2 раза. MMP-3 может активироваться П-зависимыми и П-независимыми механизмами, однако подавляет активацию ПГ и связанную с клетками активность П, не влияя на uPA [11].

создания васкулогенной мимикрии в опухолях толстой кишки [20] станет понятнее при исследовании фона половых гормонов. Во-вторых, рост VEGF, урокиназы, усиленное образование плазмина из его профермента и увеличение MMP-3 свидетельствуют об одновременной многофакторной активации перечисленных протеиназ в опухоли, что также связано с процессом неоангиогенеза [9–13]. Компоненты системы фибринолиза и MMP-3 можно рассматривать как надёжные маркеры процессов, происходящих в злокачественной опухоли на различных этапах её роста. При этом активаторы пламиногена в многоступенчатой цепочке протеиназ занимают ключевую позицию, поскольку катализируют образование плазмина из пламиногена, обеспечивая запуск метаболических процессов с участием факторов роста, способствующих построению сосудистой сети опухолевого образования. В индукции ангиогенеза и метастазирования опухоли, помимо экспрессии ростовых факторов [21], uPA и плазмина [8], немаловажная роль принадлежит таким составляющим гидролитической системы, как металлопротеиназы [11,12,19], которые непосредственно осуществляют деградацию коллагена и внеклеточного матрикса. Выявление взаимосвязи между перечисленными показателями требует дальнейших исследований.

## Выводы

1. Одновременная экспрессия IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta_1$ , VEGF-A и его рецептора в ткани злокачественной опухоли, а также усиленное освобождение плазмина из профермента и активация MMP-3 имеют очевидную связь с формированием патогенного механизма создания сосудистой сети в умеренно дифференцированной аденокарциноме прямой кишки.
2. Активация протеиназ uPA и MMP-3 в перифокальной зоне опухоли может служить показателем ее инвазивной активности.
3. Выявлены гендерные различия в содержании VEGF-A и TGF- $\beta_1$  в ткани опухоли, не установлено существенных связей с полом больных для IGF, EGF, показателей фибринолиза и MMP-3.

## Литература

1. *Xudong Tang, Qunzhou Zhang, Shihong Shi et al.* «Bisphosphonates suppress insulin-like growth factor 1-induced angiogenesis via the HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathways in human breast cancer cells». *Int. J. Cancer.*— 2010.— 126, № 1.— P. 90–103.
2. *Спринджук М. В.* «Ангиогенез». 2012. URL: [http://www.oncology.ru/specialist/journal\\_oncology/archive/0410/001/](http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0410/001/)
3. *Чехонин В. П., Шеин С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И.* «Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза». *Вестник РАМН (актуальные вопросы онкологии).*— 2012.— № 2.— С. 23–34.
4. Патологический неоангиогенез в гиперпластических и опухолевых тканях простаты. (Электронный ресурс). URL: [www.http://VEGF/tPA-акт](http://VEGF/tPA-акт) (Дата обновления 23.10.14)
5. *Ferrara N.* «The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis». *EXS.*— 2005.— 94.— P. 209–231.
6. *Yu H., Rohan T.* «Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression». *Natl. Cancer Inst.*— 2000.— 92.— P. 1472–1489.
7. *Зенкина В. Г., Солодкова О. А., Погукай О. Н., Кардина В. С.* «Современные представления об интраорганной регуляции фолликулогенеза в яичнике». Современные проблемы науки и образования. *Медицинские науки.* URL: <http://www.science-education.ru/102-5739> (дата обращения: 13.11.2014).
8. *Герштейн Е. С.* Система активации плазминогена как показатель метастатической активности опухолей и потенциальная мишень противоопухолевой терапии. IV российская онкологическая конференция «RUSSCO». Москва. 2011. Материалы конгрессов и конференций. URL: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/04/06.php>
9. *Парфенова Е. В., Плеханова О. С., Ткачук В. А.* «Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе». *Биохимия.*— 2002.— 67.— С. 139–156.
10. *Mostefai H. A., Andriantsitohaina R., Martinez M. C.* «Plasma membrane microparticles in angiogenesis: role in ischemic diseases and in cancer». *Physiol. Res.*— 2008.— 57, № 3.— P. 311–320.
11. *Лайнен Г. Р.* «Матриксные металлопротеиназы и фибринолитическая активность клеток». *Биохимия.*— 2002.— 67.— С. 107–115.
12. *Герштейн Е. С., Короткова Е. А., Пророков В. В., Кушлинский Н. Е.* «Матриксные металлопротеиназы 2,3,13 и их тканевой ингибитор 2-го типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.*— 2008.— 145, № 3.— С. 337–341.
13. *Roeb E., Arndt M., Jansen B. et al.* «Simultaneous determination of matrix metalloproteinase (MMP) –7, MMP-1, –3, and –13 gene expression by multiplex PCR in colorectal carcinomas». *Int.J.Colorectal Dis.*— 2004.— 19, № 6.— P. 518–524.
14. *Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринки В.И.* Прикладная медицинская статистика.— Санкт-Петербург: Фолиант, 2003.
15. *Bendardaf Riyadh, Buhmeida Abdelbaset, Hilska Marja et al.* «VEGF-1 expression in colorectal cancer is associated with disease localization, stage, and long-term disease-specific survival». *Anticancer Res.*— 2008.— 28, № 68.— P. 3865–3870.
16. *Karner-Hanusch Judith, Marian Brigitte.* «Genderspezifische Aspekte bei kolorektalen Tumoren. Wien. Med. Wochenschr.»— 2006.— 156, № 19–20.— P. 541–544.
17. *Коган Е. А.* «Автономный рост и прогрессия опухолей». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.*— 2002.— 12, № 4.— С. 45–49.
18. *Lichtenberger Beate M., Tan Poi Kiang, Niederleitner Heide et al.* «Autocrine VEGF signaling synergizes with EGFR in tumor cells to promote epithelial cancer development».— *Cell.*— 2010.— 140, № 2.— P. 268–279.
19. TGF $\beta$  (трансформирующий ростовой фактор-бета, ТРФ-бета) URL: <http://medbiol.ru/medbiol/immunology/imm-gal/0002ab38.htm> — 000b868b.htm Published: May 26, 2014
20. *Zhang Jing, Gao Qing.* «Исследование развития васкулогенной мимикрии в опухолях желудочно-кишечного тракта». *World Chin. J. Dig.*— 2007.— 15, № 7.— P. 725–728.
21. *Yukuan Feng, Wang Wei, Hu Jing et al.* «Expression of VEGF-C and VEGF-D as significant markers for assessment of lymphangiogenesis and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer». *Adv. Integr. Anat. and Evol. Biol.*— 2010.— 293, № 5.— P. 802–812.