

УДК 618.11-006.6-092-073

РАК ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ, ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА КАК МЕХАНИЗМА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА И ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ОБРАБОТКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

М.В. Спринджук, Национальная академия наук Беларуси, Объединенный Институт проблем информатики, г. Минск, Беларусь

Спринджук Матвей Владимирович – e-mail: sprindzuk@yahoo.com

Автор обсуждает вопросы, касающиеся эпидемиологии, этиологии, патоморфологических особенностей рака яичников, фокусируясь на информации особенно полезной для учёных, занимающихся обработкой изображений патогистологических препаратов ангиогенеза. Особое внимание уделяется ангиогенезу как способу неоваскуляризации, процессингу изображений препарата, а также антиангиогенной терапии и её побочным эффектам.

Ключевые слова: рак яичников, ангиогенез, антиангиогенная терапия, неоваскуляризация, плотность микрососудов, анализ изображений.

Author outlines questions regarding epidemiology, etiology, pathomorphologic features of ovarian cancer focusing on information useful for researchers who are interested in investigating the image processing of angiogenesis histopathology samples. Angiogenesis as a way of neovascularization, the questions of image analysis, antiangiogenesis drug therapy and an adverse effects of medical treatment are described in some details.

Key words: ovarian cancer, angiogenesis, antiangiogenic therapy, neovascularization, microvessel density, image analysis.

1. Эпидемиология рака яичников, статистические сведения.

Рак яичников (РЯ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование женской репродуктивной системы в странах западного полушария планеты. Ежегодно в мире выявляется приблизительно 205 000 случаев этого заболевания. Например, в Ирландии РЯ составляет 3% от всех злокачественных опухолей у женщин, и каждый год регистрируется 350 новых случаев этой болезни [1]. В одном исследовании сообщается об относительно меньшей рас-

пространности РЯ среди женщин русской национальности, по сравнению с женщинами Киргизии [2].

РЯ редко встречается у пациентов младше 40 лет и старше 70 [3]. Наблюдается сравнительно высокая частота РЯ у женщин, работающих с типографическими красителями и косметическими аэрозолями и порошками [4]. Свыше 90% опухолей возникают из эпителия поверхности неоплазии. Серозная аденокарцинома является наиболее распространенной патологией, составляя 40–50% от всех случаев РЯ [1].

2. Этиология рака яичников.

По данным эпидемиологических исследований отмечается тенденция роста заболеваемости злокачественными опухолями яичников. Преобладают распространенные: III–IV стадии процесса. По данным онкологической статистики за период с 1990 по 1999 годы в России от злокачественных опухолей яичников умерло более 86 тысяч женщин. Ежедневно, в среднем, в РФ регистрируется 17 случаев смерти от этой патологии, каждые 2 часа в России умирает 1 женщина, страдающая раком яичников. Поэтому понятен все более возрастающий интерес к проблеме злокачественных новообразований гонад. К основным причинам низкой выживаемости больных со злокачественными опухолями яичников относятся: бессимптомное течение болезни на ранних стадиях, отсутствие патогномичных симптомов, широкий возрастной диапазон заболевших женщин, вследствие чего заболевание выявляется в основном в запущенных формах. А недостаточное знание об этиологии и патогенезе данной патологии не позволяет проводить этиотропную и патогенетическую терапию, что могло бы повлиять на результаты лечения [5].

На рисунке 2 кратко перечислены факторы риска и защиты заболеваемости РЯ. Сомнительными факторами риска заболеваемости РЯ является кавказская национальность пациентки и гиперинсулинемия [6–8]. Помимо названных в таблице признаков, предраковым состоянием может считаться такая патология, как поликистоз яичников, злоупотребление алкоголем и курением, гормональная заместительная терапия тоже имеет некоторое значение в патогенезе [9–12].

Несколько исследований недавно показали значение эффекта растительной диеты и подвижного образа жизни как факторов уменьшения риска заболевания [12–15]. Однако, одно исследование не выявило закономерности между употреблением мяса и жира и заболеваемостью РЯ [16]. Перевязка маточных труб и удаление яичников могут играть некоторую роль в профилактике РЯ [17, 18].

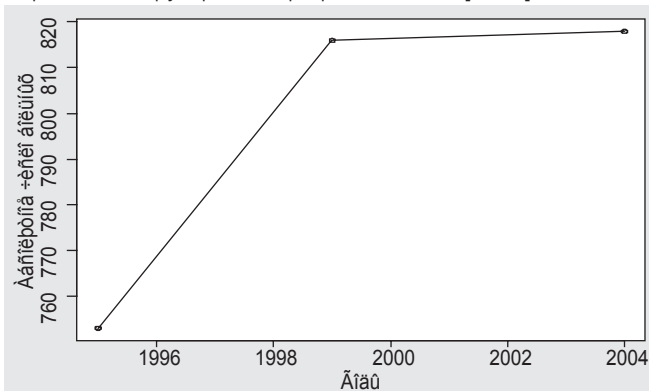


РИС. 1.
Абсолютное число зарегистрированных больных РЯ в Беларуси в 1995, 1999, 2004 годах [30].

Воспаление – это общеизвестный канцерогенный фактор [19–21], который возможно проявляет свое этиологическое

значение и при РЯ. Однако этот фактор более характерен для рака шейки матки. Недавние научные открытия о патогенетических свойствах хламидий, вирусов полового герпеса и папилломы и многих других еще раз подтверждают однозначную достоверность этой теории ракового патогенеза [22–25]. Другим интересным фактором риска РЯ является применение косметического талька [26–29].



РИС. 2.
Факторы риска/защиты заболеваемости раком яичников.

3. Патоморфологические особенности рака яичников.

Опухоли яичников отличаются от опухолей других органов исключительной гетерогенностью морфологической структуры и клинического течения. Все они через различные сроки с разной частотой могут малигнизироваться. Далеко не всегда, даже гистологически, удается определить начало этого процесса (малигнизацию). Поэтому выделяют опухоли яичников злокачественные и доброкачественные, выделяя пограничные состояния. Это нашло отражение в Международной (ВОЗ, 1997) классификации, которая не рассматривается в деталях в статье по причине её большого объема и сложности [31].

4. Современные сведения о патогенезе рака яичников.

4.1. Ангиогенез в яичниках в норме.

Женская репродуктивная система – это единственное место во взрослом организме, где происходит физиологический, нормальный ангиогенез (А.). Он протекает в матке, плаценте, молочной железе и яичниках. В яичниках каждая специфическая фаза гормонального цикла сопряжена с радикальными изменениями в кровеносном русле. Яичники, являющиеся цитогенными и гормоносекретирующими органами, проходят несколько функциональных стадий развития: они предоставляют среду для созревания ооцитов, после овуляции образуется новое желтое тело, которое затем созревает, а желтое тело предшествующего цикла регрессирует и рассасывается. А. в репродуктивной системе женщины запускается факторами роста и цитокинами, а подавляется специфическими ингибиторами. Он опосредуется теми же проангиогенными факторами, что и опухолевый А.,

но характеризуется высокой степенью организации контрольной регуляции, осуществляемой организмом [32].

Развитие желтого тела – это сложный процесс, вовлекающий механизмы, подобные заживлению раневой поверхности и образованию опухоли. Уровень активности пролиферации эндотелиальных клеток в развивающемся желтом теле значительно выше, чем в быстро растущей опухоли (Machelon и Emilie, 1997). Еще в 1906 году Loeb предложил концепцию подобия желтого тела «транзиторным опухолям». Neeman и соавт. (1997) высказали идею о сравнении роста желтого тела с разрастанием солидной опухоли. Однако для нормального А. в желтом теле свойственным является его транзиторный характер и ограничения развития, обусловленные четкой физиологической регуляцией [32].

4.2. Ангиогенез в яичниках при заболеваниях.

Считается, что целый ряд заболеваний женской репродуктивной системы патогенетически связан с процессами неоваскуляризации, и отдельные формы бесплодия могут ассоциироваться с так называемым аберрантным А. [33–35]. Опухолевый А. в яичниках характеризуется патологическим структурным хаосом и безграничностью развития, которые, в конечном итоге, приводят к гибели больного организма.

Отличным свойством канцерогенеза РЯ является диссеминация в брюшной полости [36–38], а не преимущественное распространение опухоли через сосудистую сеть, что характерно для новообразований других локализаций, и поэтому высказывается мысль о небольшой роли А. при таком типе распространения [32]. Вероятно, это связано с другими формами неоваскуляризации опухолей, отличными от А.

4.3. Принципы анализа гистологических изображений и опыт анализа изображений гистологического препарата ангиогенеза.

Cigdem Demir и Bulent Yener (2005) [39] предлагают классифицировать типы свойств изображений гистопатологического препарата следующим образом:

- 1) Морфологические.
- 2) Текстурные.
- 3) Фрактальные.
- 4) Топологические.
- 5) Основанные на интенсивности изображений.

Морфологические признаки предоставляют информацию о размерах и форме клетки. Примеры – радиус, периметр, компактность (квадрат периметра/площадь, гладкость границ, наибольшая ось сечения, симметрия, вогнутость. Текстура – это набор взаимосвязанных пикселей, которые повторяются на изображении. Текстурные (структурные) признаки предоставляют информацию о вариации интенсивности поверхности путем получения таких свойств, как гладкость, шероховатость и регулярность. Фрактал – это объект, обладающий таким свойством, как внутреннее единство схожести (подобия), т. е. выглядит одинаковым на разных увеличениях. При фрактальном анализе измеряется

степень самоподобия. Основные свойства этого подхода – это фрактальный размер и лакуарность. Топологические свойства предоставляют информацию о структуре ткани путём вычисления пространственного распределения (взаимоотношения) клеток.

Самым распространенным методом анализа интенсивности изображений является использование цветowych гистограмм. Они не предоставляют информацию о пространственном распределении пикселей. Пример такого анализа – определение оптической плотности пиксела путем конвертирования значения уровня серого в соответствующее значение оптической плотности. Могут определяться значения пикселей отдельного цветового канала или взаимосвязь между значениями пикселей различных каналов [39].

Наиболее распространенное свойство изображений А. для его изучения в тканях различной локализации и, в частности РЯ, на котором сосредоточена настоящая статья, – плотность микрососудов [40–44] можно отнести к морфологическим структурным свойствам сосудов.

Несмотря на недостатки плотности микрососудов как маркера А. и его коррелятивной оценки как прогностического метода, надёжной замены этого параметра на сегодняшний день нет.

Плотность микрососудов подсчитывается как число сосудов на определенной площади изображений. Сосуд определяется как видимый на микропрепарате просвет, окруженный окрашенными эндотелиальными клетками [45].

Проблемой оценки плотности микрососудов является определение точек максимальной васкуляризации, в которых подсчитываются сосуды. Как правило, эти участки изображений (3–5 регионов) выбираются патологом, и этот факт накладывает отпечаток субъективизма на процесс выбора зоны исследований. Однако уже существуют методы определения точек максимальной васкуляризации и площади эндотелия с помощью специального программного обеспечения, но сообщений о сравнительных исследованиях мануального и компьютер-ассистированных методов, по нашим данным, крайне мало [46, 47]. Вероятно, компьютер-ассистированный подсчет общего числа пикселей, отображающих окрашенные клетки эндотелия на всей площади исследуемого микропрепарата или даже их серии, а не только в точке максимальной васкуляризации, может оказаться более статистически достоверным методом оценки степени активности А., чем существующие. Правда, в настоящее время считается, что такие данные, как площадь микрососудов, их периметр и плотность, являются равноценными источниками, характеризующими А. количественно [48].

Заметим, что проведенные исследования коррелятивного значения плотности микрососудов весьма неоднородные как по составу пациентов, так и по применяемым маркерам и ряду других свойств [40–42, 49–51]. Этот факт делает затруднительным формулирование достоверных выводов о плотности микрососудов как предсказательном факторе

вообще. Интересно, что в ряде случаев и ситуаций низкое значение микроплотности сосудов может быть неблагоприятным предсказательным фактором клинического течения опухолевого процесса [52]. У пациентов сравнительно старшего возраста может наблюдаться более низкое значение плотности микрососудов РЯ, причем являясь неблагоприятным прогностическим признаком [53].

Применение различных панэндотелиальных клеточных маркеров может повлиять на результат определения плотности микрососудов. При адекватном применении антиген антифактора коагуляции VIII остается наиболее специфичным маркером эндотелия, обеспечивающим очень хороший контраст между микрососудами и другими компонентами ткани. Маркер CD31 является более чувствительным и подходящим маркером для окраски срезов препаратов на парафине. Однако, кроме эндотелия, он прокрашивает плазмочиты. Такое осложнение может значительно затруднить подсчет микрососудов в таких опухолях, в которых преобладает воспалительное плазмклеточное фоновое окружение. Другим недостатком CD31 окраски является частая потеря антигена при применении фиксирующих растворов, содержащих уксусную кислоту. При применении анти-CD31 антител области с преобладанием воспалительного инфильтрата на малом увеличении могут быть ошибочно приняты за точку, имеющую максимальную васкуляризацию (vascular hot spot). Наличие таких CD31 клеточных инфильтратов иногда делает затруднительной диагностику микрососудов, особенно разрастаний одной клетки (single cell sprouts). Применение CD34 – это приемлемая альтернатива и наиболее часто воспроизводимая во многих лабораториях методика высвечивания эндотелиальных клеток. Однако CD34 прокрашивает периваскулярные стромальные клетки, и было замечено, что они могут окрашивать широкий спектр стромальных новообразований. Заслуживает внимания тот факт, что ни один из рассматриваемых маркеров не способен различать между покоящимися и активированными/пролиферирующими клетками эндотелия. Два антитела, называемые E-9 и CD105 (эндоглин), как кажется исследователям, проявляют специфичность в ракурсе прокрашивания пролиферирующего эндотелия [54].

CD105, гипоксией-индуцибельный протеин [55–60], ассоциируемый с пролиферацией, выборочно предпочтительно экспрессируется на активированных эндотелиальных клетках, участвующих в неоангиогенезе, особенно в опухолях, и не обнаруживается или слабо выражен на сосудах нормальных тканей.

Tie-2/Tek, эндотелий-специфический рецептор тирозинкиназы [61–66] и рецепторы VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) также идентифицируют стромальные сосуды.

Хотя области точек максимальной васкуляризации – нередкая находка при исследовании внутренних срезов опухоли, такие участки обычно преобладают в краевых регионах опухоли [54].

Интересный парадокс – наличие низкой плотности микрососудов в тканях целого ряда опухолей, по сравнению с аналогичными нормальными тканями. Это можно объяснить низкой потребностью опухоли в кислороде. Поэтому опухоль может функционировать при небольшом количестве питающих её сосудов. Такая ситуация подчеркивает количественный характер такого признака, как плотность микрососудов, ведь сосудов может быть мало, а их качественные свойства (например, активность) могут быть выражены значительно ярче, чем в большом количестве нефункциональных микрососудов. Таким образом, появились идеи о поиске объектов изображений, которые могли бы характеризовать А. в большей степени в ракурсе качества активности. Так, Международный консенсус патологов предложил анализировать на изображениях А. количество перicyтов и фракции клеток эндотелия, которые подверглись апоптозу и, наоборот, не подверглись [48, 67].

Фрактальный анализ нашел применение для оценки активности А. в органах, отличных от яичников человека, однако этот метод подвергается серьезной критике учёных [68–70]. Имеются единичные сообщения о применении оценки цветовой интенсивности изображений А., но широкого применения этот метод пока не получил [71]. Что касается топологических свойств А., нам удалось найти только один литературный источник о топологии гетерогенной природы внеклеточного матрикса при опухолевом А. [72]. Данных, свидетельствующих об опыте этой методики, применимой к анализу изображений препарата А. яичников, по-видимому нет. Касательно морфологических признаков А., определение этих свойств (периметра сосудов, его диаметра, различных индексов площадей, точек ответвления и т.п.) упоминается в большом количестве статей и главах книг, однако, для оценки анализа изображений ангиогенеза РЯ эти свойства практически не используются.

5. Ангиогенез в яичниках и возможности современной фармакотерапии.

Ясной целью всего спектра исследований ангиогенеза является разработка и применение эффективных лекарственных средств. Более чем 500 000 000 жителей планеты нуждаются в коррекции процессов ангиогенеза в организме. Первыми исследователями антиангиогенной терапии считаются Judah Folkman и Napoleone Ferrara из лабораторий Гарварда (Бостон, США) и Катании (Италия) [73, 74].

Способность индуцировать и поддерживать А. – важнейший этап развития опухоли. А. лежит в основе разработки методов целенаправленного воздействия на этот процесс как средства терапии рака. В плане возможной разработки препаратов идентифицировано несколько молекулярных мишеней и клеточных путей. Одной из таких мишеней является VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) [75].

Благодаря расшифровке некоторых молекулярных механизмов канцерогенеза, лечение онкологических больных

переходит на принципиально новый уровень — воздействие на молекулярные мишени, ответственные за процесс пролиферации злокачественной клетки, гиперэкспрессирующиеся преимущественно в опухолях и являющиеся доступными для идентификации рутинными способами. Результаты внедрения в клиническую практику первых таргетных препаратов [76–79], в частности, блокирующих ростовые факторы, доказало перспективность данного направления, способного значительно повысить эффективность медикаментозного лечения злокачественных опухолей [80].

Целенаправленное воздействие на VEGF препаратом бевацизумаб («Авастин», «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Базель, Швейцария), гуманизированным моноклональным антителом класса IgG в комбинации с известными режимами химиотерапии показало эффективность при лечении рака различной локализации, в том числе рака яичников [81–85].

Согласно литературным источникам, антиангиогенной активностью обладает целый спектр лекарственных средств как традиционных (например, пентоксифиллин, цилостазол [86–88] кверцетин [89], так и принадлежащих к группе фитотерапевтических средств альтернативной восточно-народной медицины (китайские травы) [90–94]. Имеются факты о том, что А. подавляется голоданием и дефицитом нутриентов [95], что проясняет значение лечебного голодания.

Могут ли эти средства показать значимый терапевтический эффект при лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, или сообщение об их терапевтической активности это всего лишь фальшивый коммерческий трюк компаний-производителей — на этот вопрос могут ответить результаты независимых многоцентровых рандомизированных исследований и, конечно, в меньшей степени, эксперименты на животных.

Что касается прогностического значения такого свойства изображений А. как плотность микрососудов, то нужно подчеркнуть, что низкое его значение ещё не означает то, что опухоль не ответит на антиангиогенную терапию. Казалось бы, ангиогенная терапия должна быть эффективна только для терапии опухолей, имеющих в тканях большое число сосудов, на практике это не так: имеются сведения о практически одинаковом ответе опухолей, имеющих как высокую плотность микрососудов, так и низкую [96]. Не следует забывать, что А., определяемый как возникновение сосудов (капилляров и венул) из уже развитых сосудов, это далеко не единственный путь развития опухолей, и РЯ в том числе. Стоит хотя бы упомянуть так называемый инвагинационный способ васкуляризации опухолей (intussusception), когда образование сосуноподобных каналов происходит без участия эндотелия [97–100]. Можно предполагать, что баланс и доминирование различных способов васкуляризации и псевдоваскуляризации опухоли диктуется генетическим набором как нормальных тканей пациента, так и действующим комплектом генов клеток опухолей и микроокружения. Понятно, что проследить многогранные взаимодействия

такой среды не представляется возможным, тем более динамичность А. осложняет формулирование четких выводов, отображающих протекающие в опухоли события.

Как лекарственные средства, в том числе антиангиогенные медикаменты, так и мутагены (например, стресс как перво-причина, свободные радикалы как непосредственный мутаген и т. п.), и сопутствующие заболевания, вероятно, могут влиять на звенья патофизиологической цепи событий развития и затухания А., что клинически может проявляться как выраженностью симптомов болезни, повлиять на определяемое значение плотности микрососудов, так и в итоге отразиться на сроках выживания пациента.

5.1. Возможные осложнения и побочные эффекты антиангиогенной терапии.

Безопасность терапевтического воздействия на пациента — это ключевое требование к врачебной деятельности вообще. Общеизвестно, что идеальное лекарство должно быть эффективным, малотоксичным и дешевым. Современная антиангиогенная терапия несовершенна:

- 1) её позитивный эффект краткосрочный;
- 2) наблюдается высокая частота опухолевой резистентности к лечению (так называемой рефрактерности или устойчивости, рис. 3);
- 3) она недешёвая.
- 4) наблюдаются осложнения такого лечения, в т. ч. несущие угрозу жизни пациента.

1. НЕОДНОРОДНОСТЬ КЛЕТОК ЭНДОТЕЛИЯ
2. НЕОДНОРОДНОСТЬ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ
3. НЕОДНОРОДНОСТЬ КЛЕТОК ОПУХОЛИ
4. ВОЗДЕЙСТВИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ
5. КОМПЕНСАТОРНЫЕ ОТВЕТНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕЧЕНИЕ
6. РОСТ ОПУХОЛИ, НЕЗАВИСИМЫЙ ОТ АНГИОГЕНЕЗА
7. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

РИС. 3.

Механизмы устойчивости опухолей к лечению ингибиторами ангиогенеза [54].

А. играет важную роль в процессе заживления ран, поэтому высказываются опасения, что бевацизумаб, один из наиболее применяемых антиангиогенных медикаментов [101], может вызвать увеличение осложнений у пациентов, требующих оперативного лечения. Хотя в целом препарат хорошо переносится, примерно у 2% больных описаны серьезные проявления токсичности, включая перфорацию желудочно-кишечного тракта [81, 102, 103] и ухудшение заживления ран, несмотря на то, что после операции препарат вводили с отсрочкой не менее 28 дней. Эти осложнения чаще возникают у тех пациентов, которые были оперированы на фоне терапии бевацизумабом, что имеет очевидные последствия для хирургической практики. Тем не менее, некоторое улучшение выживаемости, которое можно получить с помощью бевацизумаба, означает высокую вероятность его широкого применения [75, 84].

Менее серьезные побочные эффекты этого медикамента это диспноэ, болевые ощущения различной локализации,

протеинурия и хилёзный асцит, тошнота, рвота, ухудшение функции печени, нарушения коагуляции и тромбоэмболия, гипертензия и аллергия (рис. 4) [104–107].

Комбинированная терапия РЯ бевацизумабом может повысить как антиопухолевую активность, так и в отдельных случаях частоту побочных эффектов [101, 108–110].

**КРОВОТЕЧЕНИЕ, НАРУШЕНИЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН
ТРОМБОЗЫ
ГИПЕРТЕНЗИЯ
СНИЖЕНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ОБЩАЯ СЛАБОСТЬ
ПРОТЕИНУРИЯ И ОТЕКИ
ЛЕЙКОПЕНИЯ, ЛИМФОПЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА
ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, ТОШНОТА, РВОТА И ПОНОС
ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ**

РИС. 4.
Основные осложнения и побочные эффекты антиангиогенной терапии [54].

6. Дальнейшие перспективы изучения ангиогенеза в яичниках, заключение и выводы.

Ведущим направлением исследования оценки изображений А. гистопатологического микропрепарата является поиск нового маркера-дескриптора А. и эффективной методики его применения. На сегодняшний день плотность микрососудов – это стандартный параметр оценки степени активности А., не только РЯ. Новые возможности изучения А. открывают опыты по применению антиангиогенных медикаментов. Изучаются лечебные эффекты лекарственных средств натурального происхождения. Гистологическая картина до и после лечения такими медикаментами может указать на новые объекты и свойства изображений, которые нужно и анализировать и учитывать при оценке активности А. Новым направлением изучения А. является открытие и применение иммуноцитохимических маркеров активно размножающихся эндотелиальных клеток и, наоборот, покоящихся. Такой подход может позволить осуществлять оценку активности А. лучше и повлиять на возможности разработки дескриптора оценки изображений А.

Проблемой практического здравоохранения является индивидуальный выбор адекватных лекарственных средств для лечения пациентов, в том числе больных РЯ, и пути преодоления резистентности к антиангиогенным лекарственным средствам. Помочь разрешить эти вопросы могут будущие исследования, изучающие генотипирование опухолевых тканей.

Обзор современной литературы выявляет неиссякаемую актуальность изучения А. с конечной целью создания и внедрения в клиническую практику новых антиопухолевых лекарственных средств. Предпосылки противоопухолевой активности выявлены у ряда лекарственных средств. Рак яичников – это патология, которая требует новых подходов к лечению и анализ изображений гистологических препаратов – это сравнительно новый метод выявления морфологии и механизмов канцерогенеза в различных опухолях, в том

числе в яичниках. Анализ и обработка изображений как биотехнология является молодой областью компьютерной и медицинской науки, которая обещает принципиально новый подход к получению информации, которая может иметь диагностическую и научную ценность. Алгоритмы программного обеспечения способны осуществить возможность беспристрастно и стабильно определять такой параметр, как площадь микрососудов на микропрепарате А., а также распознавать и регистрировать практически всё, что видит глаз врача-патолога. Таким образом, развитие этих отраслей компьютерной и биотехнологии должно привести к созданию и внедрению в научную и клиническую практику систем поддержки диагностических решений для врачей-патологов и экспертов, а также составит нужный и полезный инструмент для лабораторных и клинических экспериментов. Следует отметить, что запрограммированный компьютер способен регистрировать и вычислять признаки, не доступные глазу человека, таким образом, коррелируя эти признаки с клиническими, можно найти неизученные до сегодняшнего дня закономерности васкуляризации при канцерогенезе.

Работа выполнена в рамках проектов CRDF-4028 и МНТЦ-1682.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Laios A., O'Toole S.A., Flavin R., Martin C., Ring M., Gleeson N., D'Arcy T., McGuinness E.P., Sheils O., Sheppard B.L. et al: An integrative model for recurrence in ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2008. № 7. P. 8.
2. Iginov N., Umaraliev G. Epidemiology of ovarian cancer in Kyrgyzstan women of reproductive age. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008. № 9 (2). P. 331–334.
3. Nowak M., Szpakowski M., Malinowski A., Wiczorek A., Szpakowski A., Raczkowska Z., Maciolek-Blewniewska G., Laskowski J., Budzko W., Kolasa D. [Ovarian cancer. I. Epidemiology, symptoms, FIGO staging]. *Ginek Pol*. 2000. № 71 (9). P. 1179–1183.
4. Shen N., Weiderpass E., Antilla A., Goldberg M.S., Vasama-Neuvonen K.M., Boffetta P., Vainio H.U., Partanen T.J. Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1998. № 24 (3). P. 175–182.
5. Современные подходы в лечении злокачественных опухолей яичников. [<http://www.medline.ru/public/art/tom2/art18-42.phtml> Modified=30E94A6E2569CA012A].
6. Cecchin E., Russo A., Campagnutta E., Martella L., Toffoli G. Lack of association of CYP1 B1*3 polymorphism and ovarian cancer in a Caucasian population. *Int J Biol Markers*. 2004. № 19 (2). P. 160–163.
7. Tarone R.E., Chu K.C. Age-period-cohort analyses of breast-, ovarian-, endometrial- and cervical-cancer mortality rates for Caucasian women in the USA. *J Epidemiol Biostat*. 2000. № 5 (4). P. 221–231.
8. Lukanova A., Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005. № 14 (1). P. 98–107.
9. Permuth-Wey J., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol*. 2009. № 472. P. 413–437.
10. Khalil M.R. [Epidemiology of ovarian cancer and female sex hormones]. *Ugeskr Laeger*. 2000. № 162 (47). P. 6395–6398.
11. Johnson C.C., Kessel B., Riley T.L., Ragard L.R., Williams C.R., Xu J.L., Buys S.S. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol*. 2008. № 110 (3). P. 383–389.
12. Lacey J.V., Jr., Brinton L.A., Leitzmann M.F., Mouw T., Hollenbeck A., Schatzkin A., Hartge P. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2006. № 98 (19). P. 1397–1405.
13. Chang E.T., Lee V.S., Canchola A.J., Clarke C.A., Purdie D.M., Reynolds P.,

Anton-Culver H., Bernstein L., Deapen D., Peel D. et al. Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol.* 2007. № 165 (7). P. 802–813.

14. Menendez J.A., Papadimitropoulou A., Vellon L., Lupu R. A genomic explanation connecting «Mediterranean diet», olive oil and cancer: oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, induces formation of inhibitory «PEA3 transcription factor-PEA3 DNA binding site» complexes at the Her-2/neu (erbB-2) oncogene promoter in breast, ovarian and stomach cancer cells. *Eur J Cancer.* 2006. № 42 (15). P. 2425–2432.

15. Mommers M., Schouten L.J., Goldbohm R.A., van den Brandt P.A. Dairy consumption and ovarian cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Br J Cancer.* 2006. № 94 (1). P. 165–170.

16. Gurr M.I. Diet and the prevention of cancer. No evidence has linked ovarian cancer with high intakes of fat and meat. *BMJ.* 1999. № 319 (7203). P. 187–188.

17. Narod S.A., Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002. № 14 (1). P. 19–26.

18. Beard C.M., Hartmann L.C., Atkinson E.J., O'Brien P.C., Malkasian G.D., Keeney G.L., Melton L.J., 3rd: The epidemiology of ovarian cancer: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. 1935–1991. *Ann Epidemiol.* 2000. № 10 (1). P. 14–23.

19. Mantur M., Wojszel J. [Cell adhesion molecules and their participation in the process of inflammation and cancerogenesis]. *Pol Merkuri Lekarski.* 2008. № 24 (140). P. 177–180.

20. Sieminska L. [Adipose tissue. Pathophysiology, distribution, sex differences and the role in inflammation and cancerogenesis]. *Endokrynol Pol.* 2007. № 58 (4). P. 330–342.

21. Podil'Chak M. [Cancerogenesis and chronic inflammation]. *Acta Biol Med Ger.* 1962. № 8. P. 559–572.

22. Alibek K., Sevko A.L., Olishevskii S.V., Klimenko T. [Viral cancerogenesis: current point of view]. *Lik Sprava.* 2007. № 5–6. P. 3–25.

23. Mazurenko N.P., Merekalova Z.I., Jakovleva L.S., Scherbak N.P., Kurzman M.J., Zueva J.N., Pavlish O.A. Virus-viral co-cancerogenesis and the other viral interactions. *Arch Geschwulstforsch.* 1980. № 50 (5). P. 399–407.

24. Hudym-Levkovich K.A., Surkina, I.I., Sherban S.D., Kovbasiuk S.A. [Cytological characteristics of mouse lymphatic nodes in viral cancerogenesis]. *Mikrobiol Zh.* 1976. № 38 (6). P. 722–726.

25. Geissler E. [Lysogeny and viral cancerogenesis]. *Arch Geschwulstforsch.* 1967. № 29 (4). P. 355–372.

26. Daly M., Abrams G.I. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol.* 1998. № 25 (3). P. 255–264.

27. La Vecchia C. Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. *Eur J Cancer Prev.* 2001. № 10 (2). P. 125–129.

28. Tortolero-Luna G., Mitchell M.F. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem Suppl.* 1995. № 23. P. 200–207.

29. Baker T.R., Piver M.S. Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol.* 1994. № 10 (4). P. 242–248.

30. http://www.minzdrav.by/med/docs/journal/St2_2006_2.doc.

31. Дуда В.И., Дуда И.В. Гинекология. In.: Харвест, Минск. 2004. С. 897.

32. Plendl J. Angiogenesis and Vascular Regression in the Ovary*. *Anatomia, Histologia, Embryologia.* 2000. № 29 (5). P. 257–266.

33. Balint K., Conejo-Garcia J.R., Buckanovich R., Coukos G. Role of vascular leukocytes in ovarian cancer neovascularization. *Adv Exp Med Biol.* 2008. № 622. P. 273–280.

34. Salani D., Di Castro V., Nicotra M.R., Rosano L., Tecce R., Venuti A., Natali P.G., Bagnato A. Role of endothelin-1 in neovascularization of ovarian carcinoma. *Am J Pathol.* 2000. № 157 (5). P. 1537–1547.

35. Sawicki W., Spiewankiewicz B., Cendrowski K., Stelmachow J. Transvaginal colour flow imaging in assessment of ovarian tumor neovascularization. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997. № 18 (5). P. 407–409.

36. Takakura M., Nakamura M., Kyo S., Hashimoto M., Mori N., Ikoma T., Mizumoto Y., Fujiwara T., Urata Y., Inoue M. Intraperitoneal administration of telomerase-specific oncolytic adenovirus sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin and affects survival in a xenograft model with peritoneal dissemination. *Cancer Gene Ther.* 2009.

37. Horiuchi A., Kikuchi N., Osada R., Wang C., Hayashi A., Nikaido T., Konishi I. Overexpression of RhoA enhances peritoneal dissemination: RhoA suppression with Lovastatin may be useful for ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2008. № 99 (12). P. 2532–2539.

38. Bourdel N., Matsuzaki S., Bazin J.E., Darcha C., Pouly J.L., Mage G., Canis M. Postoperative peritoneal dissemination of ovarian cancer cells is not promoted by carbon-dioxide pneumoperitoneum at low intraperitoneal pressure in a syngenic mouse laparoscopic model with controlled respiratory support: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008. № 15 (3). P. 321–326.

39. Demir C., Yener B. Automated cancer diagnosis based on histopathological images: a systematic survey. *Rensselaer Polytechnic Institute, Tech Rep.* 2005.

40. Lavalie G., Bertagnoli A., Tavares W., Silva M., Cassali G. COX-2 expression

in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis (or microvessel density) and overall survival. *Vet Pathol.* 2009.

41. Tan X.J., Lang J.H., Lou W.Z., Shen K., Xu X.Y. [Prognostic value of microvessel density and angiogenesis-related molecules in epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2008. № 30 (4). P. 274–278.

42. Irion L.C., Prolla J.C., Hartmann A.A., Irion K.L., Da Silva V.D. Angiogenesis in non-small cell lung cancer: microvessel area in needle biopsy in vascular tumor density. *Anal Quant Cytol Histol.* 2008. № 30 (2). P. 83–91.

43. Kaygusuz G., Tulunay O., Baltaci S., Gogus O. Microvessel density and regulators of angiogenesis in malignant and nonmalignant prostate tissue. *Int Urol Nephrol.* 2007. № 39 (3). P. 841–850.

44. Bhatti S.S., Kumar L., Dinda A.K., Dawar R. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma: use of light microscopy as well as computerized image analyzer in the assessment of microvessel density and total vascular area in multiple myeloma and its correlation with various clinical, histological, and laboratory parameters. *Am J Hematol.* 2006. № 81 (9). P. 649–656.

45. Tao X., Sood A.K., Deavers M.T., Schmeler K.M., Nick A.M., Coleman R.L., Milojevic L., Gershenson D.M., Brown J. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2009. № 114 (3). P. 431–436.

46. Leme M.B., Waitzberg A.F., Artigiani Neto R., Linhares M.M., Matos D. [Assessment of angiogenesis expression and its relationship with prognosis of colorectal cancer by conventional and computer-assisted histopathological image analysis]. *Acta Cir Bras.* 2006. № 21 (6). P. 392–397.

47. Niemisto A., Dunmire V., Yli-Harja O., Zhang W., Shmulevich I. Robust quantification of in vitro angiogenesis through image analysis. *IEEE Trans Med Imaging.* 2005. № 24 (4). P. 549–553.

48. Stewart M., Murray J.C. Angiogenesis protocols, 2nd edn. Totowa N.J. Humana Press. 2009.

49. Du J., Li F.H., Fang H., Xia J.G., Zhu C.X. Correlation of real-time gray scale contrast-enhanced ultrasonography with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression for assessment of angiogenesis in breast lesions. *J Ultrasound Med.* 2008. № 27 (6). P. 821–831.

50. Nieto Y., Woods J., Nawaz F., Baron A., Jones R.B., Shpall E.J., Nawaz S. Prognostic analysis of tumour angiogenesis, determined by microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor, in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Br J Cancer.* 2007. № 97 (3). P. 391–397.

51. Herrmann E., Bogemann M., Bierer S., Eltze E., Toma M.I., Kopke T., Hertle L., Wulfig C. The role of the endothelin axis and microvessel density in bladder cancer - correlation with tumor angiogenesis and clinical prognosis. *Oncol Rep.* 2007. № 18 (1). P. 133–138.

52. Marion-Audibert A.M., Barel C., Gouysse G., Dumortier J., Pilleul F., Pourreyron C., Hervieu V., Poncet G., Lombard-Bohas C., Chayvialle J.A. et al. Low microvessel density is an unfavorable histoprognostic factor in pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2003. № 125 (4). P. 1094–1104.

53. Chan J.K., Loizzi V., Magistis A., Lin F., Rutgers J., Osann K., Disaia P.J., Berman M.L. Differences in prognostic molecular markers between women over and under 45 years of age with advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2004. № 10 (24). P. 8538–8543.

54. Ribatti D. ebrary Inc.: History of research on tumor angiogenesis. In. Dordrecht: Springer Netherlands. 2009. 125 p.

55. Zhang D., Feng X.Y., Henning T.D., Wen L., Lu W.Y., Pan H., Wu X., Zou L.G. MR imaging of tumor angiogenesis using sterically stabilized Gd-DTPA liposomes targeted to CD105. *Eur J Radiol.* 2009. № 70 (1). P. 180–189.

56. Li S.L., Gao D.L., Zhao Z.H., Liu Z.W., Zhao Q.M., Yu J.X., Chen K.S., Zhang Y.H. Correlation of matrix metalloproteinase suppressor genes RECK, VEGF, and CD105 with angiogenesis and biological behavior in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007. № 13 (45). P. 6076–6081.

57. Yao Y., Pan Y., Chen J., Sun X., Qiu Y., Ding Y. Endoglin (CD105) expression in angiogenesis of primary hepatocellular carcinomas: analysis using tissue microarrays and comparisons with CD34 and VEGF. *Ann Clin Lab Sci.* 2007. № 37 (1). P. 39–48.

58. Minhajit R., Mori D., Yamasaki F., Sugita Y., Satoh T., Tokunaga O. Organ-specific endoglin (CD105) expression in the angiogenesis of human cancers. *Pathol Int.* 2006. № 56 (12). P. 717–723.

59. Gu X., Xu Y., Wu H., Xu X. [Relationship between CD105 and angiogenesis and biological behaviors in squamous carcinoma of larynx]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2006. № 20 (3). P. 125–128.

60. Minhajit R., Mori D., Yamasaki F., Sugita Y., Satoh T., Tokunaga O. Endoglin (CD105) expression in angiogenesis of colon cancer: analysis using tissue microarrays and comparison with other endothelial markers. *Virchows Arch.* 2006. № 448 (2). P. 127–134.

61. Ribatti D. The paracrine role of Tie-2-expressing monocytes in tumor angiogenesis. *Stem Cells Dev.* 2009. № 18 (5). P. 703–706.

62. Li X.H., Wang X.S., Han C.B., Zheng H.C., Yang X.H. [Roles of angiotensin-2, Tie-2 and hypoxia-inducible factor 1alpha in angiogenesis of glioma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2008. № 37 (3). P. 188–189.

63. Gotsch F., Romero R., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Dombrowski M., Erez O., Than N.G., Mazaki-Tovi S., Mittal P., Espinoza J. et al. Preeclampsia and small-for-gestational age are associated with decreased concentrations of a factor involved in angiogenesis: soluble Tie-2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008. № 21 (6). P. 389–402.
64. Chen J.X., Stinnett A. Disruption of Ang-1/Tie-2 signaling contributes to the impaired myocardial vascular maturation and angiogenesis in type II diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. № 28 (9). P. 1606–1613.
65. Tuo Q.H., Zeng H., Stinnett A., Yu H., Aschner J.L., Liao D.F., Chen J.X. Critical role of angiopoietins/Tie-2 in hyperglycemic exacerbation of myocardial infarction and impaired angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008. № 294 (6). P. 2547–2557.
66. Siemeister G., Schirner M., Weindel K., Reusch P., Menrad A., Marme D., Martiny-Baron G. Two independent mechanisms essential for tumor angiogenesis: inhibition of human melanoma xenograft growth by interfering with either the vascular endothelial growth factor receptor pathway or the Tie-2 pathway. *Cancer Res.* 1999. № 59 (13). P. 3185–3191.
67. Vermeulen P.B., Gasparini G., Fox S.B., Colpaert C., Marson L.P., Gion M., Belien J.A., de Waal R.M., Van Marck E., Magnani E. et al. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur J Cancer.* 2002. № 38 (12). P. 1564–1579.
68. Weyn B., Tjalma W.A., Vermeulen P., van Daele A., Van Marck E., Jacob W. Determination of tumour prognosis based on angiogenesis-related vascular patterns measured by fractal and syntactic structure analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004. № 16 (4). P. 307–316.
69. Parsons-Wingerter P., Lwai B., Yang M.C., Elliott K.E., Milaninia A., Redlitz A., Clark J.I., Sage E.H. A novel assay of angiogenesis in the quail chorioallantoic membrane: stimulation by bFGF and inhibition by angiostatin according to fractal dimension and grid intersection. *Microvasc Res.* 1998. № 55 (3). P. 201–214.
70. Kirchner L.M., Schmidt S.P., Gruber B.S. Quantitation of angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane model using fractal analysis. *Microvasc Res.* 1996. № 51 (1). P. 2–14.
71. Choi H.J., Choi I.H., Cho N.H., Choi H.K. Color image analysis for quantifying renal tumor angiogenesis. *Anal Quant Cytol Histol.* 2005. № 27 (1). P. 43–51.
72. Amyot F., Small A., Boukari H., Camphausen K., Gandjbakhche A. Topology of the heterogeneous nature of the extracellular matrix on stochastic modeling of tumor-induced angiogenesis. *Microvasc Res.* 2009. № 77 (2). P. 87–95.
73. Cao Y., Langer R. A review of Judah Folkman's remarkable achievements in biomedicine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008. № 105 (36). P. 13203–13205.
74. Ribatti D. Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis. *Angiogenesis.* 2008. № 11 (1). P. 3–10.
75. Consilium Medicum. 2009. <http://www.consilium-medicum.com/cancer/article/8712/>.
76. Altschmid J., Haendeler J. A new kid on the block: PKD1: a promising target for antiangiogenic therapy? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. № 28 (10). P. 1689–1690.
77. Takeuchi Y., Ichikawa K., Yonezawa S., Kurohane K., Koishi T., Nango M., Namba Y., Oku N. Intracellular target for photosensitization in cancer antiangiogenic photodynamic therapy mediated by polycation liposome. *J Control Release.* 2004. № 97 (2). P. 231–240.
78. Gately S., Li W.W. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol.* 2004. № 31 (2 Suppl 7). P. 2–11.
79. Frankish H. Researchers target tumour blood vessels with antiangiogenic gene therapy. *Lancet.* 2002. № 359 (9325). P. 2256 p.
80. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов – Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд; 2009. <http://medi.ru/doc/2221202.htm>.
81. Sfakianos G.P., Numnum T.M., Halverson C.B., Panjeti D., Kendrick J.E., Straughn J.M. The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2009. № 114 (3). P. 424–426.
82. Sanchez-Munoz A., Jurado J.M., Perez-Ruiz E., Alba E. Second complete remission induced by cyclophosphamide plus bevacizumab in two patients with heavily pre-treated ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2009. № 11 (5). P. 329–331.
83. Chereau E., Stefanescu D., Selle F., Rouzier R., Darai E. Spontaneous rectovaginal fistula during bevacizumab therapy for ovarian cancer: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 2009. № 200 (1). P. 15–16.
84. Mabuchi S., Terai Y., Morishige K., Tanabe-Kimura A., Sasaki H., Kanemura M., Tsunetoh S., Tanaka Y., Sakata M., Burger R.A. et al. Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an in vivo ovarian cancer model. *Clin Cancer Res.* 2008. № 14 (23). P. 7781–7789.
85. Schultheis A.M., Lurje G., Rhodes K.E., Zhang W., Yang D., Garcia A.A., Morgan R., Gandara D., Scudder S., Oza A. et al. Polymorphisms and clinical outcome in recurrent ovarian cancer treated with cyclophosphamide and bevacizumab. *Clin Cancer Res.* 2008. № 14 (22). P. 7554–7563.
86. Mendes J.B., Campos P.P., Rocha M.A., Andrade S.P. Cilostazol and pentoxifylline decrease angiogenesis, inflammation, and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesion in mice. *Life Sci.* 2009. № 84 (15–16). P. 537–543.
87. Vlahos N.F., Gregoriou O., Deliveliotou A., Perrea D., Vlachos A., Zhao Y., Lai J., Creasas G. Effect of pentoxifylline on vascular endothelial growth factor C and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model. *Fertil Steril.* 2009.
88. de la Hunt M.N. Kasabach-Merritt syndrome: dangers of interferon and successful treatment with pentoxifylline. *J Pediatr Surg.* 2006. № 41 (1). P. 29–31.
89. Igura K., Ohta T., Kuroda Y., Kaji K. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Lett.* 2001. № 171 (1). P. 11–16.
90. Guo J.W., Li J.Y., Huang Y. [Effects of Chinese medicine for regulating «sea of blood in brain» combined with bone marrow stromal stem cell transplantation on angiogenesis in ischemic brain tissue of rats.]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2009. № 7 (8). P. 763–768.
91. Han Z., Wang R., Li T., Yang Z., Cui C., Ding J., Zhang Z., Deng Y., Wang P. [Dynamic study on effect of Chinese medicine compound Yiliuyin on angiogenesis in transplanted S180 tumor of mouse.]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2009. № 34 (2). P. 212–216.
92. Yin H., Zhang J., Lin H., Qiao Y., Wang R., Lu H., Liang S. Effect of traditional Chinese medicine Shu-mai-tang on angiogenesis, arteriogenesis and cardiac function in rats with myocardial ischemia. *Phytother Res.* 2009. № 23 (1). P. 92–98.
93. Yang S.P., Cai Y.J., Zhang B.L., Tong L.J., Xie H., Wu Y., Lin L.P., Ding J., Yue J.M. Structural modification of an angiogenesis inhibitor discovered from traditional Chinese medicine and a structure-activity relationship study. *J Med Chem.* 2008. № 51 (1). P. 77–85.
94. Li H.R., Li X.R. [Feasibility for inhibiting tumor metastasis with Chinese herbal medicines as angiogenesis inhibitors.]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2007. № 5 (4). P. 378–382.
95. Veiga Ferreira R., Meireles Gombar F., da Silva Faria T., Silva Costa W., Barcellos Sampaio F.J., da Fonte Ramos C. Metabolic programming of ovarian angiogenesis and folliculogenesis by maternal malnutrition during lactation. *Fertil Steril.* 2009.
96. Hasan J., Byers R., Jayson G.C. Intra-tumoural microvessel density in human solid tumours. *Br J Cancer.* 2002. № 86 (10). P. 1566–1577.
97. Djonov V., Makanya A.N. New insights into intussusceptive angiogenesis. *EXS.* 2005. № 94. P. 17–33.
98. Filipovic N., Tsuda A., Lee G.S., Miele L.F., Lin M., Konerding M.A., Mentzer S.J. Computational flow dynamics in a geometric model of intussusceptive angiogenesis. *Microvasc Res.* 2009.
99. Rossi-Schneider T.R., Verli F.D., Marinho S.A., Yurgel L.S., De Souza M.A. Study of intussusceptive angiogenesis in inflammatory regional lymph nodes by scanning electron microscopy. *Microsc Res Tech.* 2009.
100. Winnik S., Klinkert M., Kurz H., Zoeller C., Heinke J., Wu Y., Bode C., Patterson C., Moser M. HoxB5 induces endothelial sprouting in vitro and modifies intussusceptive angiogenesis in vivo involving angiopoietin-2. *Cardiovasc Res.* 2009. № 83 (3). P. 558–565.
101. Richardson D.L., Backes F.J., Seamon L.G., Zanagnolo V., O'Malley D.M., Cohn D.E., Fowler J.M., Copeland L.J. Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008. № 111 (3). P. 461–466.
102. Zheng A.W., Zheng F., Chen Y.Q., Zhu H.N., Qian J.H. [Splenectomy in epithelial ovarian cancer: analysis of 32 cases.]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2008. № 43 (3). P. 197–200.
103. Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T., Hambleton J., Dupont J., Mackey H., Douglas J., Burger R.A., Armstrong D., Wenham R. et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol.* 2007. № 25 (33). P. 5180–5186.
104. Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J., Greer B.E., Sorosky J.I. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007. № 25 (33). P. 5165–5171.
105. Simpkins F., Belinson J.L., Rose P.G. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol.* 2007. № 107 (1). P. 118–123.
106. Wright J.D., Secord A.A., Numnum T.M., Rocconi R.P., Powell M.A., Berchuck A., Alvarez R.D., Gibb R.K., Trinkaus K., Rader J.S. et al. A multi-institutional evaluation of factors predictive of toxicity and efficacy of bevacizumab for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008. № 18 (3). P. 400–406.
107. Micha J.P., Goldstein B.H., Rettenmaier M.A., Genesen M., Graham C., Bader K., Lopez K.L., Nickle M., Brown J.V., 3rd. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007. № 17 (4). P. 771–776.
108. Azad N.S., Posadas E.M., Kwitkowski V.E., Steinberg S.M., Jain L., Annunziata C.M., Minasian L., Sarosy G., Kotz H.L., Premkumar A. et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol.* 2008. № 26 (22). P. 3709–3714.
109. Nimeiri H.S., Oza A.M., Morgan R.J., Friberg G., Kasza K., Faoro L., Salgia R., Stadler W.M., Vokes E.E., Fleming G.F. Efficacy and safety of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *Gynecol Oncol.* 2008. № 110 (1). P. 49–55.
110. Chura J.C., Van Iseghem K., Downs L.S., Jr., Carson L.F., Judson P.L. Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007. № 107 (2). P. 326–330.