

РОЛЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-СОСУДИСТЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СТАНОВЛЕНИИ И РАЗВИТИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Бехтерева И.А., Судилковская В.В.

УДК: 611.018.71.1:618.146:616-006.6

ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия
«Минздравсоцразвития», кафедра патологической анатомии, Смоленск.
ФГУ НМХЦ им. Н.И.Пирогова Росздравсоцразвития, Москва

Резюме

Приводится обзор современных научных данных, посвященных роли эпителиально-сосудистых взаимоотношений в канцерогенезе рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, коммуникационные системы, канцерогенез.

THE ROLE OF EPITHELIAL-VASCULAR RELATIONSHIPS IN CARCINOGENESIS OF CERVICAL CANCER

Bekhtereva I.A., Sudilovskaya V.V.

A review of the modern scientific devoted to studying on the role of epithelial-vascular relationships in carcinogenesis of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer of the uterus, communication systems, carcinogenesis.

Обобщение и творческое осмысление известных положений, касающихся морфометрических и иммуногистохимических маркеров прогрессии рака шейки матки (РШМ), сегодня невозможно без учета изменений стромального компонента опухоли и прежде всего коммуникационных систем (КС). Коммуникационные системы – это открытые системы, состоящие из совокупности структурно-функциональных единиц: сосуды микроциркуляторного русла, нервные терминалы, непосредственное клеточное окружение указанных структур – находящихся в гистофизиологических взаимоотношениях, обеспечивающих структурные основы гомеостаза [9].

С данных позиций представляется важным рассмотреть роль коммуникационных систем в процессах становления и прогрессии РШМ и уточнить значение взаимоотношений различных звеньев КС в прогнозе карцином шейки матки (ШМ).

Проблема становления и развития рака и его взаимодействия с регуляторными системами организма, в частности сосудистой, уже длительное время привлекает внимание исследователей [2, 9, 44]. Еще в 1930 г. Петр Львович Познанин в своей работе «Проблема развития и роста рака с морфологической стороны» писал, что «... в основе развития и роста плоскоклеточных раков лежит одна причина – корреляция эпителия и соединительной ткани, и раковое заболевание нужно считать поэтому циклическим процессом. Действительно, мы имеем с морфологической стороны в самом росте рака чередование тройного рода изменений: сначала фаза васкуляризации эпителия, затем фаза пролиферации его клеток и, наконец, фаза дифференцировки его клеток. За последней стадией роста и развития рака следует первая – васкуляризация, и опять сначала» [23]. Современные литературные данные подтверждают правильность этого наблюдения.

Биология опухолей, как известно, определяется не только нестабильностью генетического аппарата, но и морфогенетическими особенностями, которые складываются из синхронности взаимодействия паренхиматозного и стромального компонентов [3, 9, 53].

Следует признать, что синхронное взаимодействие между паренхиматозным и стромальным компонентами опухоли является отражением гистофизиологических особенностей, происходящих и в нормальной ткани, но только в новых условиях жизнедеятельности организма. Можно предположить, что опухолевые клетки стараются обеспечить такое микроокружение, которое способствовало бы их максимальной выживаемости, несмотря на защитные системы макроорганизма [2].

Опухоль обладает системным и местным действием на организм. Местные изменения возникают в результате прямого влияния опухолевых клеток на неопухолевые клетки и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) стромы путем воздействия на них секретированных новообразованием онкобелков факторов роста, цитокинов [15, 20]. Кроме того, местные изменения могут быть связаны с воздействием на ткань клеток стромального воспалительного инфильтрата, состоящего из Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, плазмочитов, полиморфноядерных лейкоцитов.

Стромообразование в опухоли является результатом взаимодействия опухолевых клеток с неопухолевыми клетками соединительной ткани гистиогенного и гематогенного происхождения [20, 31]. В процессе эволюции между эпителием и соединительной тканью выработалась функциональная и морфологическая взаимосвязь, проявляющаяся не только в физиологических условиях, но и при патологии. В литературе имеются указания о сохранении этой корреляции при опухолевом росте [5, 12, 19]. Функциональная роль стромы при опухолевом росте

многообразна: это и питание, и метаболизм, и элиминация продуктов обмена. Строма является механическим каркасом для паренхимы, местом противоопухолевого действия иммунной системы. Стромальные элементы опухолей представлены клетками и ЭЦМ соединительной ткани, сосудами и нервными окончаниями [9, 10]. ЭЦМ опухолей представлен двумя структурными компонентами: базальными мембранами и интерстициальным соединительнотканым матриксом. В состав базальных мембран входят коллагены IV, VI и VII типов, гликопротеиды (ламинин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепарансульфат и др.). Интерстициальный соединительнотканый матрикс содержит коллагены I и III типов, фибронектин, протеогликаны и гликозаминогликаны [40, 47].

Ведущую роль в механизмах регуляции в системе «эпителий-stroma» играют эндокринная [13], иммунная [25] и нервная системы [3, 17]. В наибольшей степени на патологию тканевого роста влияет дисфункция системы стероидного синтеза, что в конечном итоге приводит к гормональной пролиферации, изменяет антигенную структуру пролиферирующих клеток [12]. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии половых стероидов на клетки стромы. Например, эстрогены могут обладать как иммуностимулирующим, так и иммунодепрессивным эффектом на стромальные клетки, однако прямое регулирующее влияние гормональных факторов на строму органов считается доказанным [12]. Глубокая дезорганизация эпителия и соединительной ткани при развитии дисгормональных процессов (включая и опухолевый рост) дает повод анализировать изменения этих двух типов тканей одновременно с учетом степени гормонального дисбаланса. В экспериментальных работах Т.Б. Журавлевой с соавторами (1975) по изучению стромы и эпителия репродуктивного тракта самок золотистых хомячков установлено, что циклические изменения эпителия влагалища, шейки и тела матки сопровождаются синхронными изменениями стромы. При этом реакция свободных клеток стромы более выражена, чем изменения микроциркуляторного русла и волокнистых структур. Наиболее глубокие изменения эпителия репродуктивного тракта развиваются при насыщении организма эстрогенами. В многослойном плоском эпителии влагалища и ШМ выявляется пролиферация клеток базального слоя и гиперкератоз, при этом синхронные изменения наблюдаются и в строме с инфильтрацией ее эозинофильными лейкоцитами, плазматическими клетками. Авторы подчеркивают, что накопление лимфоцитов и плазматических клеток в тканях гормонозависимых органов означает участие иммунных механизмов в наблюдающихся тканевых перестройках [12], и в ряде работ подчеркивается, что наличие воспалительной стромальной реакции в инвазивных РШМ является благоприятным прогностическим фактором [55].

В настоящее время известно, что иммунные влияния на паренхиму и строму эпителиальных опухолей

могут ускорять или замедлять ее рост [25, 26, 36]. Злокачественный процесс невозможен без формирования предракового окружения. При этом остается открытым вопрос, являются ли предраковые состояния тем общим связующим механизмом поддержания злокачественного роста для разных типов опухолей [20, 31]. Важную роль в строомообразовании опухолей и в разрушении ЭЦМ играют соединительнотканые клетки гистогенного и гематогенного происхождения, формирующие клеточные инфильтраты [19]. Клетки инфильтратов (макрофаги, лимфоциты, плазматические, полиморфноядерные лейкоциты) способны продуцировать как факторы, стимулирующие образование стромы (ростовые факторы, ИЛ-1, ФНО α , ТФР, фибронектин, различные типы коллагена и др.), так и различные протеолитические ферменты [20]. Ряд авторов в своих работах отмечают, что злокачественные новообразования обладают способностью индуцировать и сохранять вокруг себя *in vivo* раковое микроокружение. Так, в работе П.М. Шварцбурда (2006) под раковым микроокружением понимается «...комплекс функциональных и метаболических изменений, содействующих выживанию и росту опухолевых клеток в ущерб специализированным клеткам» [31]. Данный процесс сопровождается увеличением популяции незрелых эпителиальных клеток, активацией внеклеточного протеолиза, ростом сосудов. Последние обеспечивают доставку кислорода и питательных веществ, но при этом ограничивают поступление гематогенных воспалительных клеток и их цитотоксическую активность [8, 35, 49]. Подобные изменения временно можно наблюдать в регенераторной стадии воспаления. При хроническом воспалении длительность регенераторной стадии возрастает, что сопровождается хронической активацией регенераторного микроокружения, идентичного опухолевому [13], а также наблюдается появление в эпителии предраковых состояний, а именно гиперплазии, дисплазии [55], метаплазии [38]. Следует подчеркнуть, что папилломавирусная инфекция (ПВИ) ШМ у 64,2% пациенток сочетается с хроническим экзоцервицитом [17, 24]. Морфологическим субстратом ПВИ ШМ является: негнойный цервицит – 100%, с истинными эрозиями или псевдоэрозиями – 100%, дисплазией многослойного плоского эпителия (МПЭ) – 52,4% и развитием рака в 5% наблюдений. В МПЭ ПВИ вызывает альтернативные, пролиферативные, метапластические изменения в связи с цитолитическим эффектом виоцитов, нарушением апоптоза и митотической активности. Помимо эпителия значительные альтернативные и пролиферативные изменения развиваются в эндотелиоцитах, преимущественно капилляров. В них наблюдаются класматоз и появление миелоноподобных структур в цитоплазматических мембранах, вакуолизация цитоплазмы, дехроматинизация ядер с появлением выпячиваний и инвагинаций в кариолемме. Часть клеток подвергается лизису и апоптозу, десквамируется [28]. При тяжелых дисплазиях ШМ выявляется массивная инфильтрация стромы гранулоцитами, лимфоцитами

и плазмócитами. Нарастание интенсивности клеточной инфильтрации стромы может свидетельствовать об участии иммунокомпетентных клеток в защитной реакции организма в ответ на усиление пролиферативных процессов в тканях [6]. В онкологии состояние хронического воспаления называют синдромом «незаживающей раны». Патогенез данного синдрома и хронического воспаления имеет общие закономерности и при этом активируются одни и те же механизмы [33]. Правомерность таких предположений рассматривается на примере перманентного роста сосудов [15, 31]. Формирование новых сосудов происходит из примитивных отростков сосудов или из отростков предшествующих сосудистых структур, что наблюдается при различных патологиях – хроническом воспалении, заживлении ран, опухолевом росте.

Известно, что опухолевый рост сосудов поддерживается состоянием хронической гипоксии [39] и постоянной активацией ферментативных систем и их рецепторов, в частности матриксных металлопротеиназ [37], циклогеназы стромы и гемоксигеназы в ассоциированных с опухолью сосудах и макрофагах [34, 46, 50].

В межклеточных взаимодействиях значительная роль принадлежит так называемым внутриклеточным регуляторам [20]. Комплексное исследование взаимоотношений эпителиальных и стромальных элементов различного происхождения невозможно без синхронного изучения различных клеточных регуляторов, таких как: p53 (контролирует активность генов, продукты которых вызывают как остановку клеточного цикла в различных его фазах – G1, G2, так и апоптоз); p16^{INK4a} (продукт гена INK4a), который обладает супрессорной функцией на p53 (следует отметить, что уровень экспрессии p16INK4a при дисплазиях ШМ и РШМ очень variabelен); Ki67 (отражает пролиферативную активность клеток как эпителиального, так мезенхимального происхождения). Путем уточнения их взаимодействия со специфическими рецепторами на клетках-мишенях в периваскулярных зонах РШМ может быть раскрыта вероятно значимая роль таких взаимоотношений в стартовых процессах инвазии РШМ. Анализ механизмов, обеспечивающих прогрессию РШМ, необходим для выявления дополнительных объективных критериев оценки биологических свойств карцином ШМ и возможного построения индивидуального прогноза.

Модифицирующее влияние стромы на опухолевые клетки развивается через адгезивные молекулы и интегриновые рецепторы, передающие сигнал элементам цитоскелета и далее, вероятно, в геном клетки [20]. На современном этапе в качестве основного механизма неоплазии предполагается дефицит адгезивных взаимодействий [4] и постоянно меняющиеся адгезивные свойства опухолевых клеток за счет изменений в экспрессии ими рецепторов для коллагена IV типа ламинина, витронектина, фибронектинов, протеогликанов, кадгеринов и суперсемейства ICAM (молекулы межклеточного прилипания), что обеспечивает инвазивный рост и метастазирование опухолей [13, 20].

Суперсемейство иммуноглобулинов ICAM, состоящее из ICAM-1, ICAM-2 и VCAM-1, вовлекается в Т-клеточно-эндотелиальное взаимодействие. На эндотелиальных клетках они являются поверхностными лигандами (контррецептор, или встречный рецептор) для интегринов LFA-1 и VLA-4. Различная регуляция экспрессии ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 играет важную роль в адгезии Т-лимфоцитов. Высокий уровень экспрессии ICAM-2 выявляется на покоящихся эндотелиоцитах – и экспрессия не усиливается при активации. Наоборот, ICAM-1 плохо выявляется на покоящихся эндотелиоцитах, а VCAM-1 просто отсутствует. При активации эндотелия экспрессия этих молекул быстро усиливается [20]. VCAM-1 содержит либо 6, либо 7 иммуноглобулиновых доменов Н-типа и экспрессируется только после стимуляции клеток ИЛ-1, ФНО α или эндотоксином. Контррецептором для VCAM-1 является VLA-4-интегрин, найденный на лимфоцитах, моноцитах, эозинофилах [13, 51]. VCAM-1 обладает селективной лейкоцитарной адгезией, обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления на хроническую [20]. Дефицит гистонеспецифических молекул адгезии, с одной стороны, ведет к ослаблению контактных взаимодействий опухолевых клеток, а с другой – к усилению мембранной экспрессии на опухолевых клетках молекул адгезии к субстрату из семейства интегринов. Данные изменения приводят к ограничению взаимодействия молекул из суперсемейства ICAM с их лигандами, обеспечивающими в норме прикрепление иммунных эффекторов к клеткам-мишеням, сводя к минимуму элиминацию опухолевых клеток макрофагами, нейтрофилами, NK-клетками, цитотоксическими лимфоцитами [4, 20], что вызывает экранирование опухолевых клеток от противоопухолевого иммунного надзора. Усиление мембранной экспрессии адгезивных молекул на опухолевых клетках сопровождается формированием собственной сосудистой сети опухоли через индукцию экспрессии VCAM-1 [4]. Ослабление межклеточной адгезии в тканях является специфичным свойством опухолевого роста (увеличения клеточной массы ткани), при патологии другого генеза с потерей клеточной массы органа (воспаление, деструктивные процессы) – приводит к увеличению клеточной адгезии и соответственно повышению экспрессии молекул LFA-1, ICAM-1, ICAM-2 в ответ на медиаторы воспаления (противовоспалительные цитокины, гормоны, инфекции). Данный процесс сопровождается увеличением хелперно-супрессорного (CD4/CD8) соотношения, активацией NK-клеток, макрофагов, нейтрофилов. Подавление повышенной экспрессии этих молекул с помощью моноклональных антител, а также глюкокортикоидов и кортикостероидов обеспечивает терапевтический эффект, снижая степень воспалительной реакции. При спонтанной регрессии злокачественных опухолей на мембранах ее клеток определена повышенная экспрессия ICAM-1 при множественной инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами [4]. Высокий уровень экспрессии VEGF является неблагоприятным прогностическим

признаком для РШМ, однако корреляция между экспрессией VEGF и стадией болезни или дифференцировкой опухоли не отмечена [32].

Новообразование сосудов, сопутствующее опухолевому росту, является одним из важнейших факторов, регулирующих процессы пролиферации и влияющих на регрессию злокачественных новообразований [10, 14]. Ангиогенным стимулом в опухолевой ткани являются различные гуморальные факторы, которые продуцируются как клетками опухоли (гепарин, связанные факторы роста эндотелия, активаторы пламиногена), так и лимфоцитами, макрофагами, тучными и эндотелиальными клетками. Гистамин, серотонин способствуют неоваскуляризации, протеазы разрушают базальную мембрану [13, 46]. Гепарин, присутствующий на эндотелиоцитах, является промотором ангиогенеза [13, 52]. К медиаторам ангиогенеза относится простагландин E1, который продуцируют лимфоциты, макрофаги, эндотелиоциты и тучные клетки [13]. Макрофаги и опухолевые клетки способны вырабатывать урокиназный активатор пламиногена, что приводит к формированию клеток сосудов [83]. Кроме неоваскуляризации и ангиоинвазии урокиназный активатор пламиногена может активировать опухолевую прогрессию и метастазирование. Дефект сосудистой стенки, вызванный действием урокиназного активатора пламиногена, с одной стороны, может стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов с формированием новых микрососудов, а с другой – обеспечивать место инвазии опухолевых клеток [13, 46].

Система кровообращения злокачественных опухолей характеризуется неполной зрелостью, атипией и полиморфизмом. Она включает внесосудистое звено, представленное псевдососудами – примитивными тканевыми каналами и щелями, ограниченными опухолевыми клетками, и сосудистое звено, в котором выделены микрососуды типа протокапилляров, капилляров, синусоидов, венул, различающихся по структурным характеристикам и степени зрелости [5, 11, 45]. Следует отметить, что отсутствие эндотелиальной выстилки, базальной мембраны и прочих компонентов, обеспечивающих структурно-функциональную полноценность гистогематического барьера, исключает возможность иннервации подобных структур, избирательного транспорта веществ, необходимых для специализированных функций паренхимы, что является одним из условий для клеточного атипизма [13, 45].

Данный факт наглядно подтверждается в работах по изучению иннервации злокачественных образований влагалищной порции ШМ. Авторы [10], используя методы B. Falck – для выявления катехоламинсодержащих вегетативных нервных терминалей (ВНТ) и Karnovsky-Roots – для выявления холинсодержащих ВНТ, обнаружили изменения в их гистоархитектонике. Адренергические нервные терминали (АНТ) представлены единичными пучками со слабой люминесценцией и неравномерным распределением медиатора по ходу волокон. В опухолевой

ткани они распределяются хаотично в виде единичных, тонких волоконцев. АНТ сохраняются на выраженном отдалении от опухолевых клеток. В непосредственной близости от сосудистого компонента АНТ встречаются крайне редко. Холинергические нервные терминали (ХНТ) представлены немногочисленными нервными волокнами, хаотично расположенными в строме, и имеют светло-коричневую окраску. Распределение ацетилхолинэстеразы по ходу таких волокон неравномерное, отмечается глыбчатый распад. Часто ХНТ выявляются рядом с сосудами микроциркуляторного русла (МЦР), наилучшее сохранение их наблюдается на отдалении от опухолевых клеток. В тканях ШМ при ПВИ авторы выявили, что ВНТ сохраняют свое гистологическое строение. АНТ имеют вид тонких нитей изумрудно-зеленого цвета с варикозными утолщениями, крупные нервные стволы встречаются редко. Данные нервные терминали расположены вокруг сосудов и вблизи многослойного плоского эпителия. ХНТ представлены крупными стволами с высоким содержанием ацетилхолинэстеразы и окрашены в коричневый цвет. Местами распределение ацетилхолинэстеразы по ходу волокон неравномерное. В строме встречается большое количество ХНТ среднего и малого калибра с менее интенсивным восприятием красителя. Холинергические нервные структуры располагаются вблизи не только сосудистого компонента, но и паренхиматозного [10].

Ангиоархитектоника злокачественных опухолей зависит от гистологического типа [13], глубины инфильтративного роста и плотности сосудов микроциркуляторного русла в опухоли и перитуморозной зоне [1]. Следует отметить, что независимо от пускового момента развитие внутриопухолевых сосудов в целом однообразно. Раньше всего на опухолевый имплантат начинают реагировать венулы. Размножение опухолевых клеток начинается после того, как образуются контакты между сосудистой сетью и опухолевыми клетками [11]. С увеличением объема новообразования отмечается снижение объема сосудистого русла, митотическая активность и жизнеспособность клеток падает с увеличением расстояния от стенки ближайшего сосуда [5]. Если в зоне опухолевого очага обнаруживаются сосуды с нормально развитой мускулатурой, они не являются новообразованными. Некоторые авторы полагают, что по мере стабилизации роста опухолевые сосуды становятся более дифференцированными [13, 43].

Анализ изученной литературы показал, что в неизменной ШМ в различные возрастные периоды обнаруживается вариабельность соотношения паренхимы и стромы, проявляющаяся изменениями эпителия, клеточных и волокнистых элементов стромы, сосудов, а также качественными и количественными особенностями клеточного инфильтрата [6, 18, 29, 30]. По мере нарастания катаплазии происходит увеличение ангиогенеза [48, 57]. В ряде работ, посвященных васкуляризации ШМ при различной патологии, такой как деформация и

гипертрофия, которые, как известно, нередко сочетаются с эндоцервикозом, лейкоплакией, ВПЧ-поражениями, отмечено, что кровеносные сосуды подвергаются выраженной перестройке и нередко сопровождаются образованием ангиоматозных гнезд. Последние представляют собой растянутые и переполненные кровью синусоидные вены, располагающиеся по ходу артерий, либо состоят из широких вен и полнокровных синусоидных вен с тонкими стенками [18]. При электронной микроскопии Т.О. Холодная и И.С. Дерижанова (2007) проследили ангиогенез при ПВИ. Вначале происходит размножение и выпячивание эндотелиальных клеток внутрь сосуда и кнаружи от базальной мембраны, далее между ними появляются узкие щели и каналы. Сопряженная пролиферация эпителиоцитов и эндотелиоцитов приводит к образованию своеобразных сосудисто-эпителиальных розеток в эпителиальном пласте, представляющих очень характерный морфологический признак ПВИ. Они могут прогрессировать или подвергаться регрессии. При раках количество их резко увеличивается, отмечается выраженный атипизм эндотелиоцитов, окруженных полиморфными опухолевыми клетками, в которых имеется положительная реакция с АТ к мутантному гену p53. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) антигена ВПЧ значительная пролиферативная активность выявляется как в эпителиоцитах, так и в эндотелиоцитах капилляров, что свидетельствует об общности процессов, способствующих гиперплазии указанных клеток. Сочетание пролиферации эпителиоцитов и сосудов лежит в основе патогномоничного для ПВИ признака – формирования кондилом, которые могут быть экзофитными, плоскими и инвертированными. Морфологически можно выделить прогрессирующую и стационарную форму ПВИ ШМ. Стационарная форма чаще всего наблюдается у пожилых женщин или после лечения, характеризуется слабовыраженной воспалительной реакцией в субэпителиальных отделах слизистой оболочки, койлоцитозом, некоторым утолщением многослойного плоского эпителия со слабовыраженной базальноклеточной гиперактивностью. Прогрессирующие формы ПВИ отмечены выраженными альтернативными и воспалительными изменениями в слизистой оболочке ШМ, часто осложнены образованием истинных эрозий и железистых псевдоэрозий, присоединением вторичной инфекции вследствие блокады местного иммунитета. Таким образом, ПВИ значительно ухудшает течение таких состояний, как истинная эрозия, железистая псевдоэрозия, обуславливая их хронизацию и развитие грубых морфологических изменений в виде кондилом, резко выраженного пара- и гиперкератоза МПЭ, формирования лейкоплакий, ретенционных кист. Выявленные цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) составляют 55,4% к общему числу наблюдений, среди них CIN 1-ой степени – 19,02%, 2-ой – 28,8%, 3-й – 7,6% наблюдений. CIN 2-й и 3-й степени чаще выявляются в инвертированных кондиломах и при заживлении эрозий. При ИГХ исследовании в эпи-

телиальном пласте происходит увеличение содержания клеток с положительной реакцией на Ki-67, в базальных отделах появляются клетки, содержащие мутантный ген p53 в ядрах. По-видимому, размножающиеся клетки при регенерации являются местом наименьшего сопротивления для трансформирующего воздействия вируса. Именно здесь создаются условия для развития рака [7, 21, 28]. Известно, что пролиферативная активность опухолевых клеток зависит от их близости к кровеносному руслу, при этом пролиферация эндотелия сосудов МЦР происходит значительно быстрее, чем в аналогичных сосудах нормальной ткани [27].

Ангиогенез в условиях опухолевого роста идет непрерывно. Новообразованные сосуды анастомозируют только с функционирующими микрососудами. Ангиогенез в опухоли может протекать прямым путем, обусловленным ангиогенными факторами, выделяемыми опухолевыми клетками, что приводит к образованию «сосудистого ободка», который располагается по периферии опухоли, и непрямым – через стимуляцию клеток стромы (макрофагов и эндотелиоцитов), что вызывает усиление стромальной васкуляризации [5, 11, 30]. Клетки опухоли выделяют целую группу полипептидных ангиогенных факторов, таких как факторы роста фибробластов (основной bFGF и кислый aFGF), эпидермальный ростовой фактор (EGF), трансформирующие ростовые факторы (TGF α и TGF β 1), фактор некроза опухоли (TNF α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный ростовой фактор клеток эндотелия (PD-ECGF), ангиогенин, ИЛ-8 и др. [16, 20, 45, 52, 54]. Однако не все из указанных факторов являются специфичными для клеток эндотелия, они могут стимулировать размножение клеток других типов. Наиболее важными считаются bFGF и aFGF, которые высокоэффективны в отношении стимуляции пролиферации клеток сосудов эндотелия *in vitro* и индукции ангиогенеза *in vivo*, для них характерна выраженная аффинность к гепарину [20]. Ключевая роль в ангиогенезе опухолей отводится фактору VEGF. Он является сильным митогеном клеток эндотелия сосудов, при этом, очевидно, не обладает заметной митогенной активностью в отношении других типов клеток. [13, 20, 42, 43]. Данный фактор вызывает миграцию клеток эндотелия, их инвазию в коллагеновый гель и образование трубчатых структур, также он повышает проницаемость сосудов. Действием именно этого фактора обусловлена повышенная проницаемость опухолевых сосудов [16, 20, 42, 43]. Действие данных факторов вызывает вращение капилляров в опухоль из окружающих «нормальных» тканей. Нарушение межклеточных и стромально-паренхиматозных взаимоотношений в опухолевой ткани на фоне измененного ЭЦМ приводит к развитию неполноценных сосудов капиллярного типа с прерывистой базальной мембраной и нарушенной эндотелиальной выстилкой [20].

Экспрессия VEGF наблюдается в клетках большинства солидных опухолей. Повышенная его экспрессия

обнаружена в карциномах легкого, щитовидной железы, молочной железы, желудка, толстого кишечника, почки, мочевого пузыря, яичника, ШМ и других опухолях человека [41, 51, 54, 56]. Высокая прогностическая значимость степени выраженности ангиогенеза продемонстрирована для многих опухолей, включая РШМ. Было показано, что высокая экспрессия таких факторов, как сосудистый эндотелиальный фактор (тимидин-фосфорилаза), сопровождается большей инвазией, развитием метастазов и неблагоприятным исходом заболевания [22].

Нарушение баланса между этими системами отражают изменения паренхиматозно-стромальных взаимоотношений, следовательно, каждому этапу морфогенеза новообразований должны соответствовать определенные изменения в системе «эпителий – строма», кульминацией которых является злокачественная опухоль.

Литература

- Авдальян А.М. Прогностическое значение исследования плотности сосудов микроциркуляторного русла в опухоли и перитуморозной зоне по данным выявления белка cd31 и количества аргирофильных белков области ядрышкового организатора (agnot) в эндотелии при лейомиосаркоме тела / А.М. Авдальян, И.П. Бобров, В.В. Климачев, Н.М. Круглова, А.Ф. Лазарев // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 5 – С. 12–20 URL: www.rae.ru/rae/article.php?id=7782360 (дата обращения: 07.04.2011).
- Бехтерева И.А. Особенности гистоархитектоники вегетативных нервных терминалей и их клеточное микроокружение в тканях рака молочной железы до и после лучевой терапии / И.А. Бехтерева // *Арх. пат.* 2004. – Т. 66. – № 1. – С. 31–34.
- Бехтерева И.А. Гистофизиология эпителиального и соединительнотканного компонентов влажной части шейки матки / И.А. Бехтерева, А.Е. Доросевич // *Морфология*. 2009. – Т. 136. – № 5. – С. 90–96.
- Бочарова О.А. Адгезивные взаимодействия в биологии рака / О.А. Бочарова // *Вестник РАМН*. – 2002. – № 1. – С. 22–25.
- Габуния У.А. Васкуляризация раковой опухоли в процессе ее становления / У.А. Габуния, З.Г. Цагортин // *Тезисы VIII съезда АГЭ*. – Ташкент, 1974. – С. 34–35.
- Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, – 2000. – 574 с.
- Держанова И.С. Гистологическая и цитологическая характеристика предраковых состояний и рака шейки матки при папилломавирусной инфекции / И.С. Держанова, Т.О. Гамалева // *Тезисы VII научной конференции. Новые методы и разработки в онкологии*. – М.: 1999. – С. 17–20.
- Дикштейн Е.А. Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в опухолях и методы их изучения / Е.А. Дикштейн, И.В. Василенко // *Арх. пат.* – 1987. – № 6. – С. 87–94.
- Доросевич А.Е. Коммуникационные системы и опухолевый рост / А.Е. Доросевич // *Актная речь*. Смоленск, «Универсум». – 2007. – 44 с.
- Доросевич А.Е. Морфологические особенности нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем в тканях рака шейки матки / А.Е. Доросевич, И.А. Бехтерева, В.В. Судилковская // *Арх. пат.* 2009. – Т. 71. – № 5. – С. 43–46.
- Жданов Д.А. Анатомия сосудов опухолей / Д.А. Жданов, Л.Е. Этинген, Б.П. Ахмедов. – Душанбе: Ирфон, 1974. – 190 с.
- Журавлева Т.Б. Свободные клетки соединительной ткани при патологической пролиферации эпителия и при опухолевом росте / Т.Б. Журавлева, Л.М. Антипова // *Арх. пат.* – 1975. – Т. XXXVII. – № 3. – С. 3–13.
- Заридзе Д.Г. Канцерогенез / Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
- Зербино Д.Д. Внутритропулевая пролиферация сосудов / Д.Д. Зербино, И.М. Дмитрук // *Арх. пат.* 1983. – Т. 45. – № 4. – С. 80–83.
- Капланская И.Б. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии / И.Б. Капланская, Е.Н. Гласко, Г.А. Франк // *Российский онкологический журнал*. – 2005. – № 4. – С. 53–57.
- Карамышева А.Ф. Ангиогенез опухоли: Механизмы, новые подходы к терапии / Д.Г. Заридзе. // *Канцерогенез* – М.: Медицина. – 2004. – С. 429–447.
- Куперт А.Ф. Псевдоэрозия шейки матки (терминология, классификация) / А.Ф. Куперт // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2000. – Т. XLIX. – № 2. – С. 54–58.
- Мягкова М.А. Изменения кровеносных сосудов шейки матки при ее деформациях и гипертрофии / М.А. Мягкова // *Арх. пат.* 1988. – Т. 50. № 2. – С. 43–49.
- Николаев А.А. О стромообразовании в эпителиальных злокачественных опухолях / А.А. Николаев, А.С. Ягубов // *Арх. пат.* – 1975. – Т. 37. – № 2. – С. 21–28.
- Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов, С.Т. Северин. – М.: Медицина, 2003. – 287 с.
- Пименова В.В. Ранняя диагностика плоскоэпителиальных поражений шейки матки при помощи кольпоскопического и цитологического методов / В.В. Пименова, Т.О. Холодная // *Современные диагностические и лечебные технологии*. Сборник статей научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 292–294.
- Пожариский К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожариский, Е.Е. Леенман // *Арх. пат.* 2000. – Т. 62. – № 5. – С. 3–11.
- Познанин П.Л. Проблема развития и роста рака с морфологической стороны / П.Л. Познанин // *Труды смоленского общества естествоиспытателей и врачей при Смоленском государственном университете*. – Смоленск. – 1930. – Т. IV. – С. 9–15.
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. В помощь практикующему врачу / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
- Суслов А.П. Макрофаги и противоопухолевый иммунитет / А.П. Суслов // *ВИНИТИ. Итоги науки и техники. Серия. Онкология*. М.: 1990. – Т. 19. – С. 1–162.
- Уманский Ю.А. Лимфоциты и опухолевый рост / Ю.А. Уманский В.Г. Пинчук. – Киев: Наук. думка, 1982. – 255 с.
- Ушморов А.Г. Ангиогенез как мишень для противоопухолевых воздействий / А.Г. Ушморов, В.А. Александров // *Вопросы онкологии* – 1989. – № 3. – С. 263–270.
- Холодная Т.О. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) и патология шейки матки / Т.О. Холодная [и др.] // *Труды II-го Съезда Российского общества патологоанатомов*. – М.: ГУ НИИ МЧ РАМН, 2006. – Т. 1. – С. 400–402.
- Царева Н.В. Состояние шейки матки у женщин в постменопаузе до и в процессе заместительной гормонотерапии: дис... канд. мед наук / Н.В. Царева. – Москва, 1998. – 132 с.
- Черный А.П., Яковлева Н.И. Эпителиальные стыковые зоны анального канала и шейки матки: ультраструктура некоторых опухолей этих зон / А.П. Черный, Н.И. Яковлева // *Арх. пат.* – 1990. – Т. 52. – № 9. – С. 34–39.
- Шварцбург П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции / П.М. Шварцбург // *Вопросы онкологии* – 2006. – Т. 52. – № 2. – С. 137–144.
- Швец Н.А. Иммуноморфология лучевой патоморфоза и прогноз лучевой терапии рака шейки матки / Швец Н.А. [и др.] // *Труды II-го Съезда Российского общества патологоанатомов*, 11–14 апреля. – М.: ГУ НИИ МЧ РАМН, 2006. – Т. II. – С. 374–376.
- Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса / М.Г. Шубич, М.Г. Авдеева // *Арх. пат.* 1997. – Т. 59. – № 2. – С. 3–8.
- Amano H. Host prostaglandin E2-EP3 signaling regulates tumor-associated angiogenesis and tumor growth / H. Amano, I. Hayashi, H. Endo // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 197. – P. 221–232.
- Bissel M.J. Context, tissue plasticity, and cancer: Are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? / M.J. Bissel, M.A. LaBarge // *Cancer Cell*. – 2005. – Vol. 7. – P. 17–23.
- Boon T. Tumor antigens recognized by T-lymphocytes / T. Boon, J.-C. Cerottini, B. Van den Eynde, P. Van der Bruggen, A. Van Pel // *Ann. Rev. Immunol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 337–365.
- Coussens L.M. Inflammation and cancer / L.M. Coussens, Z. Werb // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 860–867.
- Delvenne P. Epithelial metaplasia: an inadequate environment for antitumor immunity? / P. Delvenne, P. Hubert, N. Jacobs // *Trends in immunology*. – 2004. – Vol. – 25. – P. 169–172.
- De Sarmishtha. VEGF-integrin interplay controls tumor growth and vascularization / De Sarmishtha, O. Razorenova, McCabe, N. Patrick, O.T. Timothy, Q. Jun, T. V. Byzo-va // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2005. – Vol. 102. – P. 7589–7594.
- Ervasti J.M. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin / J.M. Ervasti, K.P. Campbell // *Journal of Cell Biology*. – 1993. – Vol. 122. – P. 809–823.
- Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis / N. Ferrara // *Brest Cancer Res. Treat.* – 1995. – Vol. 36. – P. 127–137.
- Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? / J. Folkman // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1990. – Vol. 82. – P. 4–6.

43. Folkman J. The role of angiogenesis in tumour growth / J. Folkman // *Semin. Cancer Biol.* — 1992. — Vol. 3. — P. 65–71.
44. Graflund M. The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix / M. Graflund, B. Sorbe, A. Hussein, M. Bryne, M. Karlsson // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2002. — Vol. 12. — № 1. — P. 32–34.
45. Gullino P.M. Prostaglandins and gangliosides of tumor microenvironment: their role in angiogenesis / P.M. Gullino // *Acta Oncol.* — 1995. — Vol. 34. — № 3. — P. 439–441.
46. Hildenbrand R. Urokinase and macrophages in tumour angiogenesis / R. Hildenbrand, I. Dilger, A. Horlin, H.J. Stutte // *Br. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 72. — № 4. — P. 818–823.
47. Kubota Y. Role of laminin and basement membrane in the morphological differentiation of human endothelial cells into capillary-like structures / Y. Kubota, H.K. Kleinman, G. Martin, T. Lawley // *Journal of Cell Biology.* — 1988. — Vol. 107. — P. 1589–1598.
48. Lenczewski A. Angiogenesis as a prognostic factor in invasive carcinoma of the uterine cervix / A. Lenczewski, S. Terlikowski, W. Famulski et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2001. — Vol. 39. — № 2. — P. 165–166.
49. Liotta L.A. The microenvironment of the tumor-host interface / L.A. Liotta, E. Kohn // *Nature.* — 2001. — Vol. 411. — P. 375–379.
50. Majima M. Prostanoid receptor signaling relevant to tumor growth and angiogenesis / M. Majima, H. Amano, I. Hayashi // *Trends in Pharmacol. Sci.* — 2003. — Vol. 24. — P. 524–529.
51. Martiny-Baron G. VEGF-mediated tumour angiogenesis: a new target for cancer therapy / G. Martiny-Baron, D. Marme // *Current option in Biotechnology.* — 1995. — Vol. 6. — P. 675–680.
52. Rissau W. Mechanisms of angiogenesis / W. Rissau // *Nature.* — 1997. — Vol. 386. — P. 671–674.
53. Schoppmann S.F. Inflammatory stromal reaction correlates with lymphatic microvessel density in early-stage cervical cancer / S.F. Schoppmann, M. Schind, S. Breiteneder-Geleff et al. // *Anticancer Res.* — 2001. — Vol. 21. — № 5. — P. 3419–3423.
54. Senger D.R. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology / D.R. Senger, L. Van De Water, L.F. Brown et al. // *Cancer and Metastasis Rev.* — 1993. — Vol. 12. — P. 303–324.
55. Smith-McCune K.K. Demonstration and characterization of the angiogenic properties of cervical dysplasia / K.K. Smith-McCune, N. Weidner // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 800–804.
56. Terlikowski S. Nissue expression of VEGF as a prognostic in early cervical squamous cell carcinoma / S. Terlikowski, A. Lenczewski, M. Sulkowska et al. // *Folia Histochem Cytobiol.* — 2001. — Vol. 39. — № 2. — P. 112–113.
57. Tjalma W.A. The importance of biological factors (bcl-2, bax, p53, PCNA, MI, HPV and angiogenesis) in invasive cervical cancer / W.A. Tjalma, J.J. Weyler, J.J. Bogers et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2001. — № 97. — P. 223–230.

Контактная информация

Бехтерева Ирина Анатольевна
214036, г. Смоленск, ул. Попова, д. 120, кв.168.
Тел.: +7 (910) 711-40-74, раб. +8 (4812) 38-31-02
e-mail: biapatan@yahoo.com

Судилковская Варвара Владимировна
105215, г. Москва, ул. 13-ая Парковая д. 27, к. 2, кв 44.
Тел.: +7 (915) 655-14-42, 8 (495) 465-22-67
e-mail: triple-aaa@yandex.ru