
ОБЗОРЫ

УДК: 616–006.6–018

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

**А.Ф. Лазарев¹, И.П. Бобров^{1,2}, Т.М. Черданцева², В.В. Климачев²
В.М. Брюханов², А.М. Авдалян¹, В.А. Лубенников¹, В.Я. Гервальд²**

*Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул¹
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²
656038, г. Барнаул, ул. Ленина 40, e-mail: drakon@agmu.ru*

Представлен обзор литературы, посвященный роли тучных клеток при злокачественном росте, которые являются основными элементами ремоделирования внеклеточного матрикса. Особое внимание уделено взаимосвязи тучных клеток с опухолевым неоангиогенезом. Качественные и количественные характеристики тучноклеточной популяции в опухоли могут быть использованы при прогнозировании течения опухолевого процесса и послеоперационной выживаемости больных.

Ключевые слова: тучные клетки, опухолевый неоангиогенез, прогноз.

MAST CELLS AND TUMOR GROWTH

A.F. Lazarev¹, I.P. Bobrov^{1,2}, T.M. Cherdantseva², V.V. Klimachev²
V.M. Brjuchanov², A.M. Avdaljan^{1,2}, V.A. Lubennikov¹, V.J. Gervald²
*Altay Affiliation of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Barnaul¹
Altay State Medical University, Barnaul²
40, Lenina str., 656038- Barnaul, e-mail: drakon@agmu.ru*

The literature review devoted to the role of mast cells (MC) in malignant growth has been presented. Mast cells are basic elements participating in remodeling of the extracellular matrix. Special attention has been given to relationship between MC and tumor neoangiogenesis. Qualitative and quantitative characteristics of mast- cell population in a tumor can be used in predicting disease outcome and postoperative survival of the patients.

Key words: mast cells, neoangiogenesis, prognosis.

Интерес к выяснению роли тучных клеток (ТК) в опухолевом процессе возникал еще в начале прошлого столетия, когда Р. Ehrlich обратил внимание на то, что опухоль молочной железы у мышей была интенсивно инфильтрирована данными клетками. В последующем было показано, что инфильтрация ТК характерна для многих опухолей: меланомы кожи, карциномы легкого, рака яичников и др. Тем не менее значение инфильтрации опухоли ТК вот уже более 100 лет остается предметом дискуссий [1]. Тучные клетки – это мультифункциональные гранулярные клетки, обнаруженные во всех органах [15, 39]. Многочисленные гранулы, заполняющие их цитоплазму, содержат широкий спектр полифункциональных медиаторов, таких как цитокины, хемокины, монокины, интерлейкины, протеазы, протеоглики, ростовые факторы и др. [2].

Традиционно ТК общепризнанны как ключевые клетки аллергической реакции I типа и воспаления [15]. Однако за последние десятилетия знания об этих клетках существенно обогатились. В частности, сформировалось понимание их роли в регуляции ангиогенеза, чему посвящен ряд зарубежных обзоров [12, 18, 21, 33, 38]. Несмотря на внушительный прогресс, сделанный в этом направлении, существуют нерешенные вопросы в механизмах функционирования и регуляции этими клетками тканевого гомеостаза.

Тучные клетки тесно взаимосвязаны с опухолевым неоангиогенезом [37]. Данные клеточные элементы могут воздействовать на ангиогенез различными путями [38]:

1) через факторы VEGF, bFGF, TGF- β , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8;

2) нейтральные протеазы (химаза, триптаза);

3) гепарин;

4) матричные металлопротеиназы (МПП);

5) гистамин;

6) факторы хемотаксиса, взаимодействующие с моноцитами/макрофагами и лимфоцитами, которые способны к модулирующим воздействиям на сосуды;

7) активацию тромбоцитов, которые содержат ангиогенные факторы.

Взаимосвязь плотности распространения ТК в опухоли с ангиогенезом доказана экспериментально [14, 25, 48, 56] и обнаружена в ряде клинических исследований при новообразованиях различных локализаций, в том числе при раке шейки матки [57]; плоскоклеточном раке полости рта [22, 41, 42, 49]; раке молочной железы [58]; раке легких [7, 51]; тимоме [40]; миеломной болезни [36]; раке толстой кишки [20]; раке эндометрия [45]; раке губы [47]; раке желудка [8, 59]; гемангиоме [52]; раке пищевода [54] и раке почки [6]. В то же время значение ТК в опухолевом неоангиогенезе нельзя считать однозначно признанным. Так, некоторые исследователи не нашли взаимосвязи плотности ТК с ангиогенезом при муцинозах кожи [28], раке яичников [10] и легких [53].

Имеются данные, что ТК реконструируют и ремоделируют внеклеточную строму, и такая реконструкция является важной для инвазии и метастазирования опухолевых клеток [27]. По данным, полученным S. Ch'ng et al. [9], реконструкцию внеклеточного матрикса осуществляют протеазы ТК, чтобы облегчить перемещение эндотелиальных клеток при новообразовании сосудов. Электронно-микроскопическим методом исследования в карциноме желудка около периваскулярных ТК было обнаружено наличие рассеянных волокон коллагена, базальная мембрана сосуда имела нерегулярную толщину, наблюдалась взаимосвязь между ТК и эндотелиальными клетками [8]. Деградация экстрацеллюлярного матрикса (ЭцМ) может осуществлять ММП (матричная металлопротеиназа) опосредованно – путем влияния на фибробласты, опухолевые клетки и макрофаги, которые начинают выделять субстанции, разрушающие ЭцМ [5].

Тучные клетки – гетерогенная клеточная популяция, что также проявляется в их способности экспрессировать химазу или триптазу [3]. Химаза обладает свойствами химотрипсина, а триптаза обладает свойствами, подобными трипсину. Химаза и триптаза не только сами обладают свойством воздействовать на межклеточное вещество, но они также способны избирательно активировать МПП, выделяемые другими клетками в неактивной форме. Оба фермента способны ремоделировать ЭцМ: химаза – через активацию МПП 9 и 2 и желатиназы А и В, а триптаза – через активацию МПП 3 [11]. Различают ТК, экспрессирующие либо триптазу или либо химазу, а также клетки, экспрессирующие оба фермента. Есть данные, что по мере злокачественной трансформации и прогрессии опухолевого процесса количество клеток, экспрессирующих триптазу, возрастает. Экспрессия другого фермента – химазы, – по данным некоторых авторов, ассоциируется с благоприятным прогнозом, например при бронхоальвеолярном раке [35].

Количество ТК и их фенотип в опухоли взаимосвязаны со степенью злокачественности опухоли. Так, обнаружено, что при раке желудка степень ангиогенеза возрастала параллельно со степенью злокачественности опухоли и была наиболее высока при IV степени злокачественности. Параллельно возрастала плотность триптаза- и химаза-положительных ТК, причем плотность химаза-положительных ТК более сильно коррелировала с ангиогенезом [46]. Возрастание числа ТК, содержащих химазу, также было отмечено в инвазивных раках шейки матки [57].

Актуальным является исследование ТК при предраковых заболеваниях. В частности, D. Utrera-Barillas et al. [55] показали, что число ТК возрастало при дисплазиях шейки матки и карциноме *in situ* и коррелировало с числом кровеносных и лимфатических сосудов. По данным N. Mohtasham et al. [32], количество ТК и увеличение плотности микрососудов наблюдалось при дисплазии, а по данным E.Z. Michailidou et al. [29], – при лейкоплакии эпителия полости рта.

Плотность распределения ТК увеличивается с прогрессией злокачественного новообразова-

ния [13]. S. Mukaratirwa et al. [34] показали, что значительно более высокое содержание ТК было обнаружено в меланоммах. При исследовании плотности ТК в зависимости от степени дифференцировки опухоли при карциноме полости рта показано, что различий между высоко- и низкодифференцированным раком не найдено [32].

Имеется небольшое количество исследований, посвященных взаимосвязи числа ТК в опухоли с гистологическим типом новообразования. A. Imada et al. [23] показали, что в аденокарциноме легкого ТК было больше, чем в плоскоклеточном раке. При раке почки ТК было значительно больше в светлоклеточном раке по сравнению с другими гистологическими вариантами, что авторы объясняют более высокой метаболической потребностью светлоклеточных карцином [6].

Данные о взаимосвязи числа ТК с метастазированием опухоли неоднозначны. Так, такой взаимосвязи не обнаружили при раке молочной железы [26], плоскоклеточном раке полости рта [41]. В то же время подобная взаимосвязь выявлена при раке желудка [59]. При этом число ТК было увеличено при наличии инвазии опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные сосуды, эти клетки при этом были значительно увеличены в размерах. При гепатоцеллюлярном раке возрастание числа перитуморозных ТК наблюдалось при сосудистой инвазии [30].

Несколько противоречивые данные получены при исследовании ТК и их фенотипов относительно их расположения в опухоли. При фибросаркоме, вызванной в эксперименте у мышей, интенсивность неоваскулогенеза по периферии опухоли сопровождалась увеличением ТК [48]. По краю опухоли число ТК было больше и при раке молочной железы [58]. При раке предстательной железы внутриопухолевые ТК отрицательно воздействовали на ангиогенез и рост опухоли, тогда как перитуморозные стимулировали рост опухоли [24]. В то же время J.K. Chan et al. [10] указывают, что перитуморозное проникновение ТК в опухолях с выраженным ангиогенезом благоприятствовало длительному выживанию при агрессивном раке яичников. Некоторые авторы [47] отмечают различную локализацию ТК в зависимости

от их фенотипа. Во внутриопухолевой ткани преобладали ТК, содержащие триптазу, а в перитуморозной ткани обнаруживались триптаза/химаза – положительные клетки. Внутриопухолевые ТК, содержащие триптазу, стимулируют ангиогенез, а перитуморозные осуществляют внеклеточную стромальную деградацию, чем способствуют инвазии опухоли. По данным Min-Jie Ju et al. [30], число перитуморозных ТК имело прогностическое значение для ранних рецидивов гепатоцеллюлярного рака.

При исследовании взаимосвязи количества ТК с важными в плане прогноза клиникоморфологическими параметрами опухолей получены неоднозначные результаты. Так, M.G. Mohseni et al. [31] при карциноме почки не нашли взаимосвязи между числом ТК и стадией, размером и степенью анаплазии опухоли, а Burgin Tuna et al. [6] – с возрастом и полом больных. При раке молочной железы также не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи между числом ТК и размером опухоли [26]. При плоскоклеточном раке полости рта не обнаружено корреляции с полом, возрастом больных и размером опухоли [41]. При гепатоцеллюлярном раке количество перитуморозных ТК коррелировало с размером опухоли.

В результате исследования прогностического значения определения плотности ТК в опухоли выяснилось, что этот показатель является независимым фактором прогноза при раке легких [7, 23] и меланоме [34, 44]. В то же время E. Dundar et al. [16] показали, что при раке легких число ТК не было связано с показателями выживаемости. При колоректальном раке выживаемость больных после хирургического лечения была выше у больных с небольшим числом ТК в опухоли [20]. Также при раке данной локализации количество ТК (>6) коррелировало с более коротким выживанием без рецидива [4]. Плотность ТК являлась предиктором выживания при меланоме [34], раке желудка [59] и легкого [51]. При раке почки плотность ТК не была связана с уровнем выживаемости больных [6]. При гепатоцеллюлярном раке внутриопухолевая инфильтрация ТК не имела прогностического значения, тогда как перитуморозная инфильтрация имела значение для прогноза [19, 30].

Наши исследования показали, что при раке почки плотность микрососудов и число ТК в опухоли коррелировали между собой ($r=0,30$), при этом плотность микрососудов и ТК были выше в перитуморозной зоне (ПЗ), чем в центре опухоли. Была также отмечена взаимосвязь между числом ТК и активностью ядрышковых организаторов (AgNORs) в эндотелии сосудов, а это позволяет говорить, что в ПЗ не только возрастает плотность микроциркуляторного русла, по сравнению с центром опухоли, но и процесс неоангиогенеза протекает в более высоком темпе. Возрастание плотности ТК в ПЗ рака почки коррелировало с высокой степенью анаплазии опухоли ($r=0,46$), размером новообразования ($r=0,56$), с наличием инвазии в псевдокапсулу ($r=0,65$) и наличием регионарных и отдаленных метастазов ($r=0,46$). Коррелятивных взаимосвязей числа ТК в ПЗ с гистологическим типом опухоли, возрастом и полом больных обнаружено не было. Таким образом, по нашему мнению, плотность ТК в ПЗ рака почки может быть рассмотрена в качестве дополнительного фактора прогноза.

Понимание механизмов ангиогенеза может обеспечить основания для рационального подхода к антиангиогенной терапии злокачественных заболеваний. Исходя из понимания роли ТК в опухолевом неоангиогенезе, в данное время ведутся поиски воздействия на них с целью терапии рака [17, 27, 43]. Так, было показано, что лечение опухолей поджелудочной железы ингибиторами ТК вызывает гипоксию и некроз клеток опухоли [50].

Таким образом, представленные в обзоре данные зарубежной и отечественной литературы позволяют говорить, что значение исследования ТК при опухолевом росте велико. Исследование ТК является актуальным при предраковых заболеваниях. Плотность их распределения возрастает при инвазии и метастазировании опухоли. Плотность распределения ТК взаимосвязана с важнейшими клинико-морфологическими параметрами опухолей и коррелирует с показателями отдаленной выживаемости и поэтому может быть использована в качестве дополнительного фактора прогноза при злокачественных новообразованиях. Не менее важны морфологические и фенотипические особенности ТК в перитумо-

розной зоне. Исследование биохимии и патофизиологии ТК при опухолевом росте также может быть использовано при разработке новых подходов к лечению злокачественных новообразований, в частности воздействием на опухолевый ангиогенез. Поэтому дальнейшее исследование ТК при злокачественных новообразованиях является актуальным и перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. I. Клетки и цитокины – участники воспаления // Онкология. 2009. Т. 11, № 1. С. 6–17.
2. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // Морфология. 1999. Т. 115, № 2. С. 64–72.
3. Быков В.Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток // Морфология. 2000. Т. 117, № 2. С. 86–92.
4. Acikalin M.F., Oner U., Topcu I. et al. Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas // Dig. Liver Dis. 2005. Vol. 37 (3). P. 162–169.
5. Baram D. Human mast cells release metalloproteinase-9 on contact with activated T cell: juxtacrine regulation by TNF-alpha // J. Immunol. 2001. Vol. 167 (7). P. 4008–4016.
6. Burcin Tuna, Kutsal Yorukoglu, Mehtat Unlu et al. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas // Eur. Urology. 2006. Vol. 50 (3). P. 530–534.
7. Carlini M.J., Dalurzo M.C., Lastiri J.M. et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance // Hum. Pathol. 2010. Vol. 41 (5). P. 697–705.
8. Caruso R.A., Ieni A., Fabiano V.C. et al. Perivascular mast cells in advanced gastric adenocarcinomas: an electron microscopic study // Anticancer Res. 2004. Vol. 24 (4). P. 2257–2263.
9. Ch'ng S., Wallis R.A., Yuan L. et al. Mast cells and cutaneous malignancies // Mod. Pathol. 2006. Vol. 19 (1). P. 149–159.
10. Chan J.K., Magistris A., Loizzi V. et al. Mast cell density, angiogenesis, blood clotting, and prognosis in women with advanced ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 99 (1). P. 20–25.
11. Chugunova E. Biological Function of Mast Cell Chymase. In vitro and in vivo studies: a thorny pathway // Doctoral thesis Swedish University of Agricultural Sciences Uppsala. 2004.
12. Conti P., Castellani M.L., Kempuraj D. et al. Role of mast cells in tumor growth // Ann. Clin. Lab. Sci. 2007. Vol. 37 (4). P. 315–322.
13. Crivellato E., Nico B., Ribatti D. Mast cell contribution to tumor angiogenesis: a clinical approach // Eur. Cytokine Netw. 2009. Vol. 20 (4). P. 197–206.
14. Crivellato E., Nico B., Ribatti D. Mast cells and tumour angiogenesis: new insight from experimental carcinogenesis // Cancer Lett. 2008. Vol. 269 (1). P. 1–6.
15. Crivellato E., Ribatti D., Mallardi F., Beltrami C.A. The mast cell: a multifunctional effector cell // Adv. Clin. Path. 2003. Vol. 7 (1). P. 13–26.
16. Dundar E., Oner U., Peker B.C. et al. The significance and relationship between mast cells and tumor angiogenesis in non-small cell lung carcinoma // J. Int. Med. Res. 2008. Vol. 36 (1). P. 88–95.
17. Galinsky D.S., Nechushtan H. Mast cells and cancer – no longer just basic science // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008. Vol. 68 (2). P. 115–130.
18. Galli S.J. Mast cells and basophils // Curr. Opin. Hematol. 2000. Vol. 7 (1). P. 32–39.
19. Grizzi F., Franceschini B., Chiriva-Internati M. Mast cells and human hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. 2003. № 9. P. 1469–1473.

20. Gulubova M., Vlaykova T. Prognostic significance of mast cell number and microvascular density for the survival of patients with primary colorectal cancer // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 24 (7). P. 1265–1275.
21. Hiromatsu Y., Toda S. Mast cells and angiogenesis // *Microsc. Res. Tech.* 2003. Vol. 60 (1). P. 64–69.
22. Iamaroon A., Pongsiriwet S., Jittidecharaks S. *et al.* Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma // *J. Oral. Pathol. Med.* 2003. Vol. 32 (4). P. 195–199.
23. Imada A., Shijubo N., Kojima H., Abe S. Mast cells correlate with angiogenesis and poor outcome in stage I lung adenocarcinoma // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 15 (6). P. 1087–1093.
24. Johansson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. *et al.* Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177 (2). P. 1031–1041.
25. Kasacka I., Sawicki B., Roszkowska-Jakimiec W. Immunohistochemical evaluation of mast cell and mark activity tryptase and chymase in experimental fibrosarcoma // *Ann. Ac. Med. Bialostocensis.* 2004. Vol. 49 (1). P. 61–63.
26. Kwon G.Y., Lee S.D., Park E.S. Mast cell and macrophage counts and microvessel density in invasive breast carcinoma-comparison analysis with clinicopathological parameters // *Cancer Res. Treat.* 2005. Vol. 37 (2). P. 103–108.
27. Maltby S., Khazaie K., McNagny K.M. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immunomodulation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1796 (1). P. 19–26.
28. Martins C., Nascimento A.P., Monte-Alto-Costa A. *et al.* Quantification of mast cells and blood vessels in the skin of patients with cutaneous mucinosis // *Am. J. Dermatopathol.* 2010. Vol. 32 (5). P. 453–458.
29. Michailidou E.Z., Markopoulos A.K., Antoniadis D.Z. Mast cells and angiogenesis in oral malignant and premalignant lesions // *Open Dent. J.* 2008. Vol. 28 (2). P. 126–132.
30. Min-Jie Ju, Shuang-Jian Qiu, Qiang Gao. Combination of peritumoral mast cells and T-regulatory cells predicts prognosis of hepatocellular carcinoma // *Cancer Sci.* 2009. Vol. 100 (7). P. 1267–1274.
31. Mohseni M.G., Mohammadi A., Heshmat A.S. *et al.* The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma // *Int. Urol. Nephrol.* 2010. Vol. 42 (1). P. 109–112.
32. Mohtasham N., Babakoohi S., Salehinejad J. *et al.* Mast cell density and angiogenesis in oral dysplastic epithelium and low- and high-grade oral squamous cell carcinoma // *Acta Odontol. Scand.* 2010. Vol. 68 (5). P. 300–304.
33. Moon T.C., Laurent C.D., Morris K.E. *et al.* Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function // *Mucosal. Immunol.* 2010. Vol. 3 (2). P. 111–128.
34. Mukaratirwa S., Chikafa L., Dliwayo R. *et al.* Mast cells and angiogenesis in canine melanomas: malignancy and clinicopathological factors // *Vet. Dermatol.* 2006. Vol. 17 (2). P. 141–146.
35. Nagata M. Chymase-positive mast cell in small sized adenocarcinoma of the lung // *Virchows Arch.* 2003. Vol. 443 (4). P. 565–573.
36. Nico B., Mangieri D., Crivellato E. *et al.* Mast cells contribute to vasculogenic mimicry in multiple myeloma // *Stem. Cells Dev.* 2008. Vol. 17 (1). P. 19–22.
37. Nienartowicz A., Sobaniec-Lotowska M.E., Jarocka-Cyrta E., Lemancewicz D. Mast cells in neoangiogenesis // *Med. Sci. Monit.* 2006. Vol. 12 (3). P. 53–56.
38. Norrby K. Mast cells and angiogenesis // *APMIS.* 2002. Vol. 110 (5). P. 355–371.
39. Puxeddu I., Piliponsky A.M., Bachelet I., Levi-Schaffer F. Mast cell in allergy and beyond // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003. Vol. 35 (12). P. 1601–1607.
40. Raica M., Cimpean A.M., Nico B. *et al.* A comparative study of the spatial distribution of mast cells and microvessels in the foetal, adult human thymus and thymoma // *Int. J. Exp. Pathol.* 2010. Vol. 91 (1). P. 17–23.
41. Ranieri G., Achille G., Florio G. *et al.* Biological-clinical significance of angiogenesis and mast cell infiltration in squamous cell carcinoma of the oral cavity // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2001. Vol. 21 (3). P. 171–178.
42. Ranieri G., Labriola A., Achille G. *et al.* Microvessel density, mast cell density and thymidine phosphorylase expression in oral squamous carcinoma // *Int. J. Oncol.* 2002. Vol. 21 (6). P. 1317–1323.
43. Ribatti D., Crivellato E., Roccaro A.M. *et al.* Mast cell contribution to angiogenesis related to tumor progression // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. Vol. 34 (11). P. 1660–1664.
44. Ribatti D., Ennas M.G., Vacca A. *et al.* Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma // *Eur. J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 33 (5). P. 420–425.
45. Ribatti D., Finato N., Crivellato E. *et al.* Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathologic progression in human endometrial cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193 (6). P. 1961–1965.
46. Ribatti D., Guidolin D., Marzullo A. *et al.* Mast cells and angiogenesis in gastric carcinoma // *Int. J. Exp. Pathol.* 2010. Vol. 91 (4). P. 350–356.
47. Rojas I.G., Spencer M.L., Martinez A. *et al.* Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer // *J. Oral. Pathol. Med.* 2005. Vol. 34 (5). P. 268–273.
48. Sawicki B., Kasacka I., Chyczewski L. Preliminary evaluation of mast cells and angiogenesis processes in experimental fibrosarcoma // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2002. Vol. 40 (2). P. 197–198.
49. Sharma B., Sriram G., Saraswathi T.R., Sivapathasundharam B. Immunohistochemical evaluation of mast cells and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma // *Indian. J. Dent. Res.* 2010. Vol. 21 (2). P. 260–265.
50. Soucek L., Lawlor E.R., Soto D. *et al.* Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13 (10). P. 1211–1218.
51. Takanami I., Takeuchi K., Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma // *Cancer.* 2000. Vol. 88 (12). P. 2686–2692.
52. Tan S.T., Wallis R.A., He Y., Davis P.F. Mast cells and hemangioma // *Plast. Reconstr. Surg.* 2004. Vol. 113 (3). P. 999–1011.
53. Tataroglu C., Kargi A., Ozkal S. *et al.* Association of macrophages, mast cells and eosinophil leukocytes with angiogenesis and tumor stage in non-small cell lung carcinomas (NSCLC) // *Lung Cancer.* 2004. Vol. 43 (1). P. 47–54.
54. Tomita M., Matsuzaki Y., Onitsuka T. Effect of mast cells on tumor angiogenesis in lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69 (6). P. 1686–1690.
55. Utrera-Barillas D., Castro-Manrreza M., Castellanos E. *et al.* The role of macrophages and mast cells in lymphangiogenesis and angiogenesis in cervical carcinogenesis // *Exp. Mol. Pathol.* 2010. Vol. 25. P. 5–11.
56. Varayoud J., Ramos J.G., Bosquiaz V.L. *et al.* Mast cells degranulation affects angiogenesis in the rat uterine cervix during pregnancy // *Reproduction.* 2004. Vol. 127 (3). P. 379–387.
57. Wilk M., Liszka L., Paleń P. *et al.* Intensity of angiogenesis and mast cell infiltration in cervical intraepithelial and invasive lesions – are they correlated? // *Pathol. Res. Pract.* 2010. Vol. 206 (4). P. 217–222.
58. Woldemeskel M., Rajeev S. Mast cells in canine cutaneous hemangioma, hemangiosarcoma and mammary tumors // *Vet. Res. Commun.* 2010. Vol. 34 (2). P. 153–160.
59. Yano H., Kimuta M., Tateishi H. *et al.* Mast cell infiltration around gastric cancer cells correlates with tumor angiogenesis and metastasis // *Gastric Cancer.* 1999. Vol. 2 (1). P. 26–32.

Поступила 21.04.11