

ЗНАЧЕНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ, ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА И СОСУДИСТОГО ФАКТОРА В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.В. Кактурский, М.В. Мнихович, М.М. Тернов

Учреждение Российской академии медицинских наук
НИИ морфологии человека РАМН, Москва

В статье на основании обзора литературы рассматриваются современные представления о генезе и роли межклеточных взаимодействий, сосудистого фактора и экстрацеллюлярного матрикса в многоступенчатом процессе опухолевой прогрессии. Опухолевая прогрессия характеризуется усилением генетических повреждений клетки и нарастанием гетерогенности по генотипическому признаку, повышением способности к инвазии, неоангиогенезу, метастазированию. Показано значение сосудистого фактора в развитии рака молочной железы.

Ключевые слова: межклеточные взаимодействия, ангиогенез, сосудистый фактор, экстрацеллюлярный матрикс.

Проблема рака молочной железы является одной из самых сложных в онкологии. К настоящему времени накоплен большой научный и клинический материал, но, несмотря на это, выживаемость больных с этой патологией остается весьма низкой, что вызывает естественный пессимизм у исследователей [3, 4].

В структуре причин смертности женщин ведущее место среди новообразований половых органов занимают злокачественные опухоли молочной железы. Они составляют 20% от числа всех злокачественных опухолей женских половых органов. В настоящее время отмечается увеличение уровня заболеваемости злокачественными опухолями и смертности от них. Наибольшую группу (90%) составляют эпителиальные опухоли молочной железы [3—5]. Основной причиной низкой выживаемости больных со злокачественными опухолями молочной железы является поздняя диагностика в связи с бессимптомным течением заболевания в ранних стадиях, отсутствием полноценных диагностических методов.

Многокомпонентное строение молочной железы, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Необходимы более точные и принципиально новые критерии, характеризующие особенности развития данной патологии. Это заставляет исследователей пересмотреть традиционные, подчас консервативные представления и проводить коллективные исследования в области морфологии, биохимии, генетики, иммунологии и т.д. [3, 4, 6]. В последние десятилетия особенно активно изучаются факторы межклеточного взаимодействия при онкологических заболеваниях, в результате чего формируются новые взгляды на механизмы опухолевого роста и метастазирования, разрабатываются новые подходы к лечению неоплазий [4, 6]. Онкогенез представляет собой сложный многоступенчатый процесс. В результате воздействия физических факторов, химических агентов, эмоционального стресса, гормональной, а также вирусной экспансии в клетке происходят изменения, приводящие к перенапряжению в окислительно-антиокислительной и других биохимических системах, к изменению поверхностной архитектоники. За этим следует дискоординация подачи и приема местных, регионарных и отдаленных сигналов. Возникшие биохимические и структурные нарушения включают адаптивные механизмы клетки либо программу гибели клетки. В результате срыва адаптивных механизмов в клетке могут происходить прямые поломки в геноме, т.е. точковые мутации, генные делеции и хромосомные перестройки. Все это инициирует процессы изоляции клетки, искажения ее сигнального и генетического аппарата и как следствие появляются трансформированные клетки вначале с признаками гиперплазии, а затем дисплазии различной степени тяжести, переходящей в рак *in situ* [4,12,18,22]. Показано, что опухолевую прогрессию характеризуют усиление

генетических нарушений в клетке и нарастание гетерогенности по генотипическому признаку, повышение способности к инвазии, неоангиогенезу, метастазированию [14,21,26,28]. Сложнейший процесс формирования первичного и метастатического очагов включает неоваскуляризацию, инвазию опухолевых клеток в окружающую ткань, мигрирование в кровеносные и лимфатические сосуды, а также циркуляцию в них с последующим прикреплением к эндотелию в органе-мишени, выход в ткань органа-мишени с образованием там метастатического очага. Ключевыми моментами на этом этапе онкогенеза являются процессы инвазии и неоваскуляризации [7,12,26]. Развитие, тканевая организация и функционирование многоклеточных организмов во многом определяются различными межклеточными взаимодействиями, поэтому их можно рассматривать как универсальный механизм [4, 6]. Межклеточные взаимодействия обеспечиваются четырьмя группами факторов: адгезивными молекулами, экстрацеллюлярным матриксом, растворимыми медиаторами и онкогенами [15]. Взаимодействие клеток, а также клеток и экстрацеллюлярного матрикса обеспечивает несколько семейств адгезивных молекул: интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов, кадгеринины, селектины, хоминговые рецепторы и др. С экстрацеллюлярным матриксом связаны развитие и дифференцировка клеток. Внеклеточный матрикс представляет собой супрамолекулярный комплекс, образующий клеточное окружение, которое влияет на дифференцировку, пролиферацию, организацию и прикрепление клеток. Экстрацеллюлярный матрикс играет ключевую роль в органогенезе, эмбриогенезе, посттравматическом заживлении, канцерогенезе, опухолевой инвазии и хоминге метастазирующих опухолевых клеток. Специализированной формой экстрацеллюлярного матрикса является базальная мембрана (БМ), которая представляет собой дискретную структуру, отделяющую один клеточный слой от другого. Базальная мембрана — обязательный компонент экстрацеллюлярного матрикса нормальной и опухолевой ткани, представлена электронно-плотной структурой шириной 20—200 нм и состоит из различных компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Она служит местом прикрепления клеток, а также влияет на их дифференцировку, миграцию и фенотипирование. Базальная мембрана ответственна за разграничение различных структур и поддержание архитектоники тканей [15,22,26,30]. Межклеточные взаимодействия обеспечиваются также различными медиаторами, которые оказывают преимущественно короткодистанционное, локальное действие. Среди них ведущую роль играют цитокины и ростовые факторы. Цитокины и факторы роста являются высокоактивными белками (активными в пиколярных концентрациях), оказывающими широкий спектр биологических эффектов. В отличие от гормонов, поддерживающих гомеостатический баланс, цитокины и факторы роста обеспечивают ответную реакцию на внедрение чужеродных тел, иммунное повреждение, а также воспаление, репарацию и регенерацию. Многие исследователи рассматривают цитокины как «микроэндокринную систему» [15,16,18,22,27]. Ростовые факторы, в отличие от гормонов, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и оказывают эндокринное, паракринное и аутокринное действие. Для ростовых факторов характерен широкий спектр биологического действия. Они стимулируют и тормозят митогенез, хемотаксис и дифференцировку клеток. Эндокринные факторы вырабатываются и транспортируются к удаленным клеткам-мишеням через кровоток. Достигая своей цели, они взаимодействуют со специализированными высокоафинными рецепторами клеток-мишеней. Паракринные факторы отличаются тем, что распространяются путем диффузии. Рецепторы клеток-мишеней обычно расположены вблизи клеток-продуцентов. Аутокринные факторы оказывают воздействие на клетки, являющиеся непосредственным источником этих факторов. Помимо этого, существует еще один способ действия факторов роста, который получил название «интракринное взаимодействие». Факторы роста при этом не секретируются и не нуждаются в поверхностных рецепторах, опосредующих их активность. Они остаются внутри клетки и действуют непосредственно как внутриклеточные мессенджеры, регулируя клеточные функции [16,23,26]. Факторы роста — полипептиды с молекулярной массой 5000—50 000 Да. Накопленные данные свидетельствуют о том, что многие из этих факторов структурно подобны друг другу и их можно объединить в семейства. Эти семейства включают инсулиноподобный фактор роста (ИПФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), тромбоцитарный фактор роста (ТцФР), эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующий фактор роста (ТФР), эндотелиальный фактор роста. Трансформирующий фактор роста является ключевым регулятором клеточного роста и дифференцировки. При нормальных физиологических условиях он находится в форме биологически латентного комплекса. Активный ТФР имеет очень короткий период жизни (2—3 мин), в то время как латентная форма циркулирует в плазме крови более продолжительное время

(100 мин) [15]. Активная форма ТФТ быстро утилизируется печенью, почками, легкими и селезенкой. Образование латентного комплекса «выключает» ТФР из аутокринного/паракринного действия, вовлекая его в эндокринное действие на клетках-мишенях, удаленных от места синтеза [6, 10, 15,28]. Механизм выраженного антипролиферативного действия ТФР связан с взаимодействием с ядерными белками через поверхностные рецепторы. Было обнаружено, что ТФР локализован в митохондриях и/или сократительных микрофиламентах кардиомиоцитов. Таким образом, ТФР способен непосредственно регулировать внутриклеточный метаболизм независимо от системы поверхностных рецепторов [10, 28]. Некоторые опухолевые клетки способны продуцировать активированную форму ТФР. В исследованиях *in vivo* продемонстрированы его ангиогенное действие и способность к индукции образования грануляционной ткани при заживлении ран. Пролиферация клеток многих типов, включая эндотелиальные, эпителиальные, миелоидные и лимфоидные, ингибируется ТФР. Однако ТФР является митогеном для остеобластов и лимфоцитов [10,15, 28]. Эпидермальный фактор роста — полипептид с молекулярной массой 6000 Да, молекула которого состоит из 53 аминокислотных остатков, был найден во многих нормальных и патологически измененных тканях. Доказанные и гипотетические функции ЭФР можно классифицировать как эндокринные, паракринные и экзокринные [15]. ЭФР играет важную роль в канцерогенезе. В определенных условиях он может вызывать малигнизацию клеток. ЭФР индуцирует протоонкогены *c-fos* и *c-myc* [15, 20]. Структура полипептида ЭФР на 30% схожа с таковой полипептида ТФР, состоящего из 50 остатков. Оба фактора связываются одними и теми же клеточными рецепторами. Однако эффективность действия ЭФР на 50% выше, чем таковая ТФР. Как и ЭФР, ТФР участвует в регуляции пролиферации клеток, а также в регуляции роста опухолевых клеток. Полагают, что ТФР представляет собой «неопластическую форму» ЭФР [15, 19]. Ген рецептора для ЭФР локализован в 7-й хромосоме [15,16, 18]. Регуляция роста клеток и клеточного цикла осуществляется различными ростовыми факторами и цитокинами. Показано, что клеточные гены, играющие ведущую роль в пролиферативном ответе на действие ростовых факторов, сами являются продуцентами этих факторов. Контроль за пролиферацией клеток обеспечивается главным образом протоонкогенами [15,16,22,24]. Совместная экспрессия онкогенов и антионкогенов, цитокинов и ростовых факторов, а также различных адгезивных молекул обуславливает поведение клеток в норме и при патологии. Онкоген ERBB2 входит в состав семейства тирозинкиназных рецепторов ERBB, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Данное семейство включает эпидермальный фактор роста (ЭФР или ERBB1), ERBB2, 3 и 4. Зачастую роль повреждений ERBB2 представляется опосредованной, так как амплификация и суперэкспрессия этого гена коррелируют с такими «классическими» параметрами, как поздняя стадия заболевания, метастазирование в лимфатические узлы, низкая степень дифференцировки опухоли, высокий митотический индекс, анеуплоидность [17]. Фактор роста фибробластов (ФРФ) и ТФР являются наиболее вероятными факторами, модулирующими рост новых сосудов: эндотелиальные клетки синтезируют как ФРФ, так ТФР [15]. Свободный ФРФ способен индуцировать рост новых сосудов. Новообразование сосудов нередко происходит в условиях повреждения клеток и тканей. Примером могут служить процессы заживления раны, развитие коллатералей при инфаркте миокарда, васкуляризация, связанная с диабетической ретинопатией. Однако в одних условиях рост сосудов протекает нормально, а в других как, например, при псориазе или пролиферативной ретинопатии наблюдается их избыточный рост. В исследовании, проведенном на модели совместного культивирования эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла и перицитов, было обнаружено, что рост сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами (ФРФ) и ингибиторами (ТФР). Ангиогенез может быть индуцирован повышением концентрации стимуляторов и снижением концентрации ингибиторов или комбинацией того и другого [6]. В случае заживления раны локальное увеличение содержания ФРФ или других митогенов происходит за счет продукции этих факторов тромбоцитами, макрофагами и/или повреждения ткани, что может служить мощным стимулом для роста новых сосудов. Во всех случаях для инициации роста сосудов усиление стимуляции должно превышать ингибирующее действие других факторов [8,11,15]. Процесс неоваскуляризации опухоли сопровождается переводом клеток в ангиогенный фенотип, который характеризуется повышенной секрецией факторов роста фибробластов, эндотелиальных клеток с одновременным снижением секреции ингибиторов опухолевых ангиогенных факторов. Повышаются синтез и секреция хемотаксических молекул, активирующих ангиогенные способности макрофагов, тучных клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток, а также увеличивается синтез протеолитических

ферментов, осуществляющих деградацию базальных мембран и способствующих продвижению клеток эндотелия по направлению к опухолевым клеткам [4, 6, 14, 26, 27]. Основным фактором роста фибробластов (о-ФРФ) полностью вовлечен в процесс формирования новых сосудов, состоящий из экстравазации, пролиферации, миграции и тубулярной формации эндотелиальных клеток. Более того, о-ФРФ может индуцировать несколько типов протеаз, таких как активаторы плазминогена [26, 27]. С помощью иммуногистохимических методов и методов гибридизации показано, что в норме о-ФРФ локализуется в нервных клетках, кератиноцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках, также как и в экстрацеллюлярном матриксе. Цитоплазматическая локализация основного фактора роста фибробластов была также обнаружена в некоторых типах опухолевых тканей рака молочных желез, что предполагает гетерогенность экспрессии о-ФРФ [26, 27]. В исследовании эндотелиальных клеток микрокапилляров показано, что основным фактором роста фибробластов был наиболее сильным митогеном среди многих других эндотелиальных факторов роста, включая VEGF. Не менее 8 различных факторов роста фибробластов были идентифицированы и многие из них, включая о-ФРФ, известны своей активностью не только в отношении эндотелиальных клеток, но и клеток других типов [26, 27]. ФРФ (как кислый, так и основной) является потенциальным митогеном, в то время как ТФР — сильный ингибитор пролиферации эндотелиальных клеток. Полагают, что ФРФ стимулирует ангиогенез, непосредственно влияя на эндотелиальные клетки, в то время как ТФР оказывает опосредованное не прямое действие, побуждая клетки других типов к выделению факторов, стимулирующих эндотелиальные клетки [6, 15, 21]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) характеризуется как постоянный активатор неоангиогенеза, действующий в 50 000 раз сильнее, чем гистамин. Было продемонстрировано, что уровень VEGF мРНК часто и значительно повышается в различных опухолевых клетках, в то время как уровень VEGF в нормальных клетках обычно очень низкий, что указывает на опухолевую специфичность VEGF. Проведенные молекулярные и иммуногистохимические исследования подтвердили чрезмерную экспрессию эндотелиального фактора, главным образом обнаруженного в цитоплазме опухолевых клеток. Клетки опухолей почек, молочных желез, яичников, желудка, легких, мочевого пузыря, глиобластомы выделяют VEGF.

Ангиогенез - это ступенчатый процесс, в ходе которого эндотелиальные клетки предсуществующего кровеносного сосуда локально разрушают прилегающую базальную мембрану и инвазируют периваскулярный внеклеточный матриксе при помощи тонких отростков, мигрируют в направлении ангиогенного стимула, пролиферируют, формируя стенки нового кровеносного сосуда и прикрепляются к новосинтезированной базальной мембране (Folkman J., ea, 1992).

В первичных опухолях молочных желез VEGF чаще экспрессируется высокоvascularизированными опухолями. Опухоли с высокой экспрессией VEGF имеют худший прогноз по сравнению с низкой экспрессией этого фактора. Рост солидных опухолей молочных желез, в частности соединительнотканых, зависит от степени развитости в них сосудистой сети. В новообразованиях диаметром менее 1—2 мм отмечается низкий уровень питательных веществ и кислорода, поступающих в опухоль путем диффузии. J. Folkman [14] обнаружил, что клетки опухоли более крупных размеров выделяют белковые факторы, потенцирующие вращание капилляров в опухолевую ткань из прилежащей сохранной ткани. Питание vascularизированной опухоли осуществляется с участием механизмов перфузии, что благоприятно влияет на ее рост, повышает вероятность инвазии и метастазирования. Ангиогенные факторы могут продуцироваться не только опухолевыми клетками, но и многими активированными клетками в очагах воспаления и регенерации [2,6,8,11,15,18]. В исследованиях J. Folkman и соавт. (1985, 1998) доказано, что рост опухоли ограничивается отсутствием роста сосудов [14]. Сольидные опухоли индуцируют ангиогенез — процесс продукции новых капиллярных сосудов (для обеспечения дальнейшего роста), ведущий к неоваскуляризации. Опухолевый ангиогенез не является самоограниченным. Однажды индуцированный рост опухолевых сосудов будет продолжаться бесконечно до тех пор, пока не будет радикально иссечена вся опухоль или пока новообразование не приведет к гибели хозяина [14]. Каждому увеличению популяции опухолевых клеток предшествует образование новых капилляров. Капиллярные ростки возникают из мелких венул или капилляров, не имеющих гладкомышечного слоя [14]. Ангиогенез и опухолевые массы находятся под контролирующим влиянием эндотелия микрососудов. Последние исследования позволили обнаружить, что эндотелиальные клетки микрососудов выделяют в экстрацеллюлярный матриксе и непосредственно в саму опухоль различные факторы роста: фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов, инсулиноподобный фактор роста, гепаринсвязанный эпителиальный

фактор роста и интерлейкин [14]. В исследованиях I. Franck-Lissbrant и соавт. [15] было показано, что рост предстательной железы крыс регулируется клетками эндотелия, которые самостоятельно откликаются развитием ангиогенной активности эпителия предстательной железы на стимуляцию тестостероном. Стимуляция тестостероном кастрированных крыс приводит к быстрому началу пролиферации клеток эндотелия и росту сосудов, которая возрастает в 3 раза в 1-й день и нормализуется через 2 дня. Эта вспышка роста эндотелиальных клеток на несколько дней опережает обратный регресс железистого эпителия и последующее уменьшение массы предстательной железы. Кастрация уменьшает, а тестостерон увеличивает экспрессию VEGF в предстательной железе [14, 15]. В исследованиях I. Franck-Lissbrant и соавт. [15] было обнаружено, что макрофаги могут быть источником ингибиторов ангиогенеза — ангиостатина, который может выделяться из плазминогена с помощью деривата макрофагов — металлоэстеразой. Авторы полагают, что рост и регресс микрососудистого русла в предстательной железе является результатом баланса позитивных и негативных регуляторов ангиогенеза, так же как это происходит в опухоли. Макрофаги являются также источником ангиогенных стимуляторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Фактически секреция VEGF макрофагами при эндометриозе увеличивается в ответ на действие стероидов яичников. Эта стероидная регуляция ангиогенных протеинов представляет следующее сходство между мужской и женской репродуктивной системой [14, 15, 25]. В работах J. Folkman [14], посвященных изучению роли эндотелиальных клеток в ангиогенезе гормонально-зависимой карциномы предстательной железы *in vitro*, обнаружено, что потеря андрогенов клетками человеческой карциномы предстательной железы ведет к значительному снижению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов VEGF мРНК. Кроме того, изъятие андрогенов ингибирует гипоксическую индукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Когда ангиогенез блокируется в опухолях специфическими ингибиторами пролиферации эндотелия, такими как ангиостатин и эндостатин, в опухоли усиливается апоптоз клеток без изменения повышенного уровня пролиферации опухолевых клеток. Предполагается, что опухолевые клетки могут подвергаться апоптозу вслед за изъятием факторов роста эндотелия. В определенных опухолях было показано, что одна эндотелиальная клетка поддерживает от 5 до 50 опухолевых клеток [14].

VEGF экспрессируется в большинстве типов опухолей, включая рак молочной железы [9]. В ходе исследования Brown и соавторов высокая экспрессия мРНК VEGF и белка была установлена при инвазивной карциноме из эпителия протоков, метастатической карциноме из эпителия протоков и комедокарциноме из эпителия протоков *in situ*; при этом при лобулярной карциноме экспрессия была относительно низкой [10].

При обследовании 64 пациентов с первичным раком молочной железы во всех случаях имела место экспрессия, по крайней мере, шести различных ангиогенных факторов роста [11]. Преобладал VEGF, хотя уровень экспрессии и других ангиогенных факторов, в т.ч. тимидинфосфорилазы и трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1, был достаточно высок. Из этих данных следует, что, вероятно, именно VEGF является ограничивающим ответ фактором при обусловленном опухолью переходе к ангиогенному фенотипу, являющемуся критическим условием роста опухоли и метастазирования.

Экспрессия гена VEGF регулируется разными стимулами - окисью азота, различными факторами роста, утратой генов-супрессоров – например, p53, а также активацией онкогенов, таких как *ras*, *v-src* и HER2. Синтез мРНК VEGF может, кроме того, стимулироваться эстрогенами и прогестинами, что было продемонстрировано *in vitro* на культуре клеток рака молочной железы [12, 13] и на индуцированных 7,12-диметилбензантрацином опухолях молочной железы в мышинных моделях *in vivo* [14].

Полученные данные свидетельствуют о том, что при человеческом раке молочной железы сигнальные пути HER2 и VEGF пересекаются на молекулярном уровне, что, в конечном счете, ведет к пролиферации клеток [15]. Исходя из предварительных данных, гиперэкспрессия VEGF встречается в клетках опухоли молочной железы с повышенной экспрессией HER2. Вероятно, именно это обстоятельство способствует переходу к агрессивному ангиогенному фенотипу, который наблюдается при HER2-положительных формах заболевания. Учитывая данное наблюдаемое взаимодействие, может оказаться вполне оправданным комбинировать анти-HER2 и анти-VEGF терапию при лечении рака молочной железы с избыточной экспрессией HER2.

В целом ряде исследований изучалась связь экспрессии VEGF и клиническим исходом при раке молочной железы. В целом, был сделан вывод, что на ранней стадии рака молочной железы VEGF приводит к ухудшению показателей выживания без рецидива заболевания и общего выживания

[16]. Результатом самого крупного из этих исследований явилась демонстрация того, что VEGF является независимым прогностическим маркером при раке молочной железы как с поражением, так и без поражения лимфатических узлов [17]. У пациентов с метастатическим раком молочной железы избыточная экспрессия VEGF приводила к увеличению опухоли, отрицательному статусу стероидных рецепторов, мутациям гена p53 и недостаточной дифференцировке опухоли. Результатом избыточной экспрессии основного фактора роста фибробластов, с другой стороны, являлись уменьшение опухоли и отрицательный узловый статус. Foekens с соавт. была произведена оценка уровня VEGF в опухоли у 845 пациентов.

Они обнаружили, что при высоком уровне VEGF у пациентов с раком молочной железы возникает резистентность к химиотерапии с применением FAC (фторурацил/ доксорубин/ циклофосфамид) или CMF (циклофосфамид/ митоксантрон/ фторурацил), а также гормональной терапии тамоксифеном [18]. Количественный анализ опухолевой васкуляризации указывает на то, что плотность капилляров внутри опухоли (ПК) в точках наибольшей концентрации сосудов также может служить важным и независимым прогностическим индикатором при раке молочной железы как с поражением, так и без поражения лимфатических узлов [7, 19-22]. Ретроспективное исследование 328 пациентов с первичным раком молочной железы, проведенное Toi с соавторами [20], выявило непосредственную взаимосвязь между увеличением ПК и экспрессией VEGF. Гиперэкспрессия VEGF часто встречается при РМЖ (в 55-95% случаев; И.П. Ганьшина и соавт., 2008) и является независимым прогностическим фактором при инвазивных формах заболевания. В нескольких исследованиях была показана ассоциация между высокими уровнями VEGF и уменьшением периода безрецидивной и общей выживаемости как при наличии метастазов в лимфоузлах, так и без таковых.

По сравнению со случаем без выраженной экспрессии VEGF, избыточная экспрессия VEGF при раке молочной железы ассоциируется с ухудшением показателей времени без рецидива заболевания и общего выживания. Высокий уровень экспрессии, отрицательная прогностическая значимость VEGF при раке молочной железы, а также та центральная роль, которую VEGF играет в ангиогенезе опухоли, делают этот фактор роста ключевой мишенью противоопухолевой терапии. Интересно, что количество моноцитов и макрофагов значительно возросло в опухолях с повышенным содержанием VEGF, большие поля популяций моноцитов/макрофагов были обнаружены в пределах опухолевой стромы. Хотя более высокое количество CD-31-положительных клеток предполагает лучшую васкуляризацию, темпы роста опухолей с повышенным содержанием VEGF не увеличивались по сравнению с родственными опухолями. Эти результаты доказывают очевидную роль VEGF в формировании кистозного компонента и инфильтрации опухолевой ткани моноцитами и макрофагами [12]. Эти результаты предполагают, что экспрессия эндотелиальных факторов роста, положительных или негативных регуляторов, также изменяется в процессе опухолевой трансформации и является более ранним процессом, чем появление гипоксии или нарушения питания. Клиническая практика доказывает очевидную важность ангиогенеза в развитии и прогрессии опухолей. Прогностическая оценка ангиогенеза была продемонстрирована в различных солидных опухолях, включая рак молочных желез, почек, предстательной железы, опухоли мозга, толстой кишки, меланомы. На примере более 10 клинических наблюдений было продемонстрировано, что внутриопухолевая плотность сосудов в первичных опухолях молочной железы, оцененная иммуногистохимически, является независимым прогностическим индикатором [26, 27]. Гематогенные рецидивы значительно чаще отмечались у больных с богато васкуляризованными опухолями по сравнению с бедно васкуляризованными. В недавних исследованиях подчеркивается, что ангиогенный фенотип включается в ранних стадиях опухолевой прогрессии. Экспрессия фактора роста эндотелия (VEGF) зависит от нарушений в p53, который является наиболее частым геном-супрессором мутации опухолей, действующим через протеинкиназы. Также отмечено, что содержание негативного регулятора ангиогенеза — тромбоспондина-1 — снижается в фибробластах опухолей с мутацией p53 [27]. В исследованиях австрийских ученых, была обнаружена достоверная разница в количестве и плотности внутриопухолевых сосудов в злокачественных эпителиальных опухолях яичников по сравнению с доброкачественными вариантами, что является основой для оценки внутриопухолевого кровотока с помощью цветового доплеровского картирования [5,6,7,8,11]. Многие исследователи используют цветовую доплерографию как высокоинформативный уточняющий метод в дифференциальной диагностике опухолей молочной железы [1, 2, 6,7,8, 9, 13, 16, 17, 22, 23]. В образовании сосудистого ложа опухоли участвуют компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) наряду с факторами роста. Ангиогенез в опухоли

происходит на фоне измененного ЭЦМ в условиях нарушенных паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Это приводит к развитию неполноценных сосудов, преимущественно капиллярного типа, часто имеющих прерывистую базальную мембрану с нарушенной эндотелиальной выстилкой [6,12,15,19,22,25]. Участие опухолевых клеток в образовании опухолевой стромы многообразно. Трансформированные клетки секретируют разнообразные факторы роста и онкобелки, способные стимулировать пролиферацию фибробластов, гладких мышечных клеток, миофибробластов, эндотелиальных клеток и их предшественников, а также усиливать синтез и секрецию зрелыми клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса [6]. Опухолевые клетки продуцируют вещества, участвующие в разрушении ЭЦМ, — металлопротеазы, их активаторы и ингибиторы. Наибольшее значение в опухолевом росте имеют металлопротеазы, расщепляющие компоненты ЭЦМ (коллагеназы I-III), компоненты базальных мембран (коллагеназа IV), протеогликаны. Опухолевые клетки также секретируют ингибиторы и активаторы металлопротеаз. Динамическое равновесие между металлопротеазами и их ингибиторами обуславливает проявление инвазивных свойств опухоли [6]. Металлотионеины (МТ) представляют собой низкомолекулярные протеины, которые усиленно экспрессируются в различных опухолях человека и влияют на дифференцировку и прогноз некоторых типов опухолей. Опухолевая строма, ее клетки и ЭЦМ, а также сосуды оказывают модифицирующее действие на саму опухоль, что особенно ярко проявляется в случаях развития рака на фоне склероза [6,12,19,23,26,28]. Таким образом, необходимо отметить, что основная часть знаний о биохимии этих факторов и их действии получены в экспериментах *in vitro*. В то же время, мало известно о синтезе этих факторов *in vivo* и механизмах их действия. Эти трудности обусловлены тем, что обычно несколько факторов, синтезируемых к тому же одной клеткой, находятся в одном месте. В связи с этим действие индивидуальных факторов роста необходимо рассматривать в связи с другими медиаторами и с учетом микроокружения. Фактор роста, высокомитогенный для клеток одного типа, может действовать как ингибитор для клеток другого типа [9,12,15,18,22,26,28,30]. Ответ на экзогенные стимулы не только приводит к активации внутренних метаболических изменений, но и предполагает образование обратной связи, а также объединение стимулятора и отвечающих клеток в интерактивный комплекс, представляющий основу ткани, органа и всего организма. Нарушение таких ауторегуляторных механизмов приводит к малигнизации или другим изменениям структуры ткани или органа [8,10,13,19,22,26,30].

Литература

1. Буланов М.Н. Значение трансвагинальной цветовой доплерографии в сочетании с импульсной доплерометрией для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. М 1999; 23.
2. Жордания К.И. Современная онкология 2000; 2: 2: 30—100.
3. Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М 2000; 736.
4. Кветной И.М. Показатели экспрессии некоторых факторов, вовлечённых в механизмы апоптоза при дисгормональных дисплазиях молочной железы / Кветной И.М., Коган И.Ю., Полянин А.А., Костючек И.Н. // I Международная конференция «Молекулярная медицина и биобезопасность»: сб. тезисов. – М., 2004. – С.90-91.
5. Коган И.Ю. Активность пролиферации и апоптоза эпителия молочной железы при различных формах фиброзно-кистозной болезни / Коган И.Ю. // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2007. – Том. LVI, спец.вып. – С. 157.
6. Коган И.Ю. Допплерометрическая оценка внутриопухолевого кровотока при фиброаденоме молочной железы / Коган И.Ю., Полянин А.А., Мясникова М.О., Белоусова О.Н. //Материалы Всероссийского научного форума «Достижения и перспективы современной лучевой диагностики». — М.: Меди Экспо, 2004. – С.102.
7. Коган И.Ю. Молекулярно-биологические характеристики эпителия молочной железы при фиброзно-кистозной болезни / Коган И.Ю. //Материалы IV Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». – СПб, 2007.
8. Коган И.Ю. Оценка васкуляризации молочных желез при различных формах мастопатии / Коган И.Ю., Белоусова О.Н., Асеева И.В. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2005. – Том 4. , прилож. 1. – С. 175

9. Коган И.Ю. Применение импульсной и энергетической доплерометрии кровотока в диагностике заболеваний молочной железы / Коган И.Ю. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т.5, №2. – С.21-26.
10. Коган И.Ю. Функциональная оценка внутриопухолевого кровотока при фиброаденоме молочной железы / Коган И.Ю., Полянин А.А., Мясникова М.О., Белоусова О.Н. // Учёные записки СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова. – 2004. – Т. XI, №3. – С.27-30.
11. Коган И.Ю. Васкуляризация паренхимы молочных желёз у женщин с фиброзно-кистозной болезнью / Коган И.Ю., Мясникова М.О. // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2007. – Том. LVI, спец.вып. – С.159.
12. Крючков А.Н. Роль структурных изменений фибробластов в патогенезе фиброза в ткани рака молочной железы / А.Н. Крючков // Тезисы конференции «Новые методы и разработки в онкоморфологии». Под ред. Н.Н. Петровичева, Е.А. Мороз, Д.Л. Ротина. – М., 2005. – С. 93–95.
13. Крючков А.Н. Клинико-морфологическое значение спонтанных некрозов в раке молочной железы / А.Н. Крючков // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – № 2. – С. 229-234.
14. Крючков А.Н. Неоангиогенез и плотность сети микрососудов в раке молочной железы / А.Н. Крючков, Г.Г. Фрейнд // Архив патологии. – 2008. – Том 70. – № 1. – С. 62-65.
15. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М: Медицина 1995; 224.
16. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:3983-3988. [Erratum, Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:6890.
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer, Lancet 350 (2007) 1047-1059.
18. E.S. O'Meara, M.A. Rossing, J.R. Daling, J.G. Elmore, W.E. Barlow, N.S. Weiss, Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality, J. Natl. Cancer Inst. 93 (2001) 177-178.
19. A.K. Salih, I.S. Fentiman, Breast cancer prevention: present and future, Cancer Treat Rev. 27 (2001) 261-273.
20. K. Nanda, L.A. Bastian, K. Schulz, Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systemic review, Am. J. Obstet. Gynecol. 186 (2002) 325-334.
21. J.S. Foster, D.C. Henley, S. Ahamed, J. Wimalasena, Estrogens and cell-cycle regulation in breast cancer, Trends Endocrinol. Metabol. 12 (2001) 320-327.
22. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:719-726.
23. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Concurrent administration of anti-HER2 monoclonal antibody and first-line chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a phase III, multinational, randomized controlled trial. N Engl J Med 2001 ;344:783-792.
24. Gasparini G, Toi M, Gion M et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1997;89:139-147.
25. Relf M, LeJeune S, Scott PA et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. Cancer Res 2007;57:963-969.
26. Hyder SM, Murthy L, Stancel GM. Progesterone regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells. Cancer Res 2008;58:392-395.
27. Weidner N, Semple JP, Welch WR et al. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 1991 ;324:1-8.
28. Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE et al. The antiangiogenic property of docetaxel is synergistic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. Cancer Res 2001 ;61:3369-3372.
29. Sledge GW, Cobleigh MA, Langmuir VK et al. 32 A phase II dose-escalation trial of bevacizumab (Avastin) in previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2003 (in press).

30. Burstein , Parker LM, Savoie J et al. Phase II trial of the anti-VEGF antibody bevacizumab in combination with vinorelbine for refractory advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl):S115.

VALUE INTERCELLULAR INTERACTIONS, EXTRACELLULAR MATRIX AND VASCULAR FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF BREAST TUMORS

L.V. Kaktursky, M.V. Mnihovich, M.M. Ternov

In the article on the basis of a literature review addresses current understanding of the genesis and the role of cell-cell interactions, vascular factors and extracellular matrix in a multi-step process of tumor progression. Tumor progression is characterized by increased genetic damage to cells and the growth of heterogeneity of genotypic basis, increased capacity for invasion, angiogenesis, metastasis. The importance of vascular factors in the development of breast cancer.

Key words: intercellular interactions, angiogenesis, vascular factor, extracellular matrix.

Л.В. Кактурский – член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н., директор Учреждения РАМН Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН, заведующий центральной патологоанатомической лабораторией НИИ МЧ РАМН; levkaktur@mail.ru

Мнихович Максим Валерьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Учреждения РАМН Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН, ассистент кафедры Первого МГМУ им.И.М. Сеченова, Российская Федерация, Москва; mnychmaxim@yandex.ru

Тернов Максим Михайлович – аспирант центральной патологоанатомической лаборатории Учреждения РАМН Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН.