



АНГИОГЕНЕЗ

УДК 614

Спринджук М.В.

Национальная Академия Наук Беларуси

Объединенный Институт Проблем Информатики

Определение ангиогенеза

Ангиогенез (А.) – процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани. В норме в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и только при регенерации поврежденных тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца и тому подобных процессах восстановления, а также при росте и развитии организма [1]. Отдельной областью изучения физиологического ангиогенеза является гинекология, так как А. является неотъемлемой частью циклических превращений в яичниках. Ангиогенез необходим для нормального роста эмбриональных и постнатальных тканей, пролиферации эндометрия, созревания в яичнике фолликула и желтого тела, заживления ран, коллатерализации, стимулированной ишемией [2]. Установлено, что эндотелиальные клетки вырабатывают цитокины, которые стимулируют не только пролиферацию и миграцию самих эндотелиальных клеток, но и пролиферацию опухолевых клеток. Иногда эти аутокринные и паракринные факторы секретирует сама опухоль [3–5].

Особенности физиологического ангиогенеза

Физиологический ангиогенез представляет собой тканевый ответ либо на гормональную стимуляцию (ангиогенез в репродуктивной системе), либо на изменение окружающей среды (ткань способна расширять сосудистую сеть в ответ на ишемию). Последние научные исследования подтвердили, что этот адаптационный ответ проводится при гипоксии или острой гипогликемии. Учитывая, что фактор роста эндотелия сосудов (endothelial growth factor = VEGF) это стрессиндуцированный белок, его регуляция сравнивается с другими кислород- и глюкозорегулируемыми белками, поэтому физиологический и ростовой ангиогенез можно рассматривать как адаптационный ответ на дефицит кислорода. Для того чтобы кислород и питательные вещества поступали в достаточном количестве, каждая клетка макроорганизма должна быть близко расположена к капилляру [2].

Особенности патологического и опухолевого ангиогенеза

В последние годы благодаря достижениям в области молекулярной онкологии удалось расшифровать

некоторые механизмы канцерогенеза и определить признаки злокачественного фенотипа: самодостаточность в отношении ростовых сигналов, нечувствительность к рост-ингибиторным сигналам, уклонение от запрограммированной клеточной смерти (апоптоза), неограниченность репликативного потенциала, ангиогенез, тканевая инвазия и метастазирование.

Злокачественной опухоли требуются питательные вещества. Опухоль объемом более 1–2 мм³ для продолжения своего роста нуждается в собственной системе кровоснабжения. Патологический ангиогенез наблюдается при ангиогенных заболеваниях, к которым, помимо опухолевого роста, метастазирования, атеросклероза, диабетической ретинопатии, эндометриоза, меноррагий, псориаза, относится и плоский лишай [2, 6, 7, 15–18, 20–22].

Наиболее яркими примерами патологий, связанных с ангиогенезом, являются атеросклероз (Koch et al., 1994), язвенная болезнь (Folkman et al., 1987) и некоторые аутоиммунные заболевания. Существуют косвенные указания на нарушения нормальных процессов А. при ряде патологий развития (Jackson et al., 1995) и при опухолеобразовании [8].

Метастазирование и ангиогенез

Метастазирование

- Метастазирование – это процесс, при помощи которого раковые клетки могут менять свое положение в организме.
- Большинство связанных с раком смертей вызвано метастазированием первоначальных раковых клеток.
- Для того, чтобы разрушать в организме барьеры, метастазирующие раковые клетки должны секретировать смесь переваривающих ферментов.
- Для перемещения и осаднения в подходящей части тела раковые клетки могут использовать кровеносную систему.
- Метастазирование – это очень неэффективный процесс. Большинство раковых клеток гибнет после того, как они покидают первоначальную опухоль. Усиленный А. в опухоли является одним из механизмов ее быстрого метастазирования, так как опухолевые клетки имеют свойство метастазировать по ходу кровеносных сосудов (вдоль стенок) или разносятся по всему организму с током крови [1].

Сосуды питают опухоль и позволяют ей метастазировать [8].

Иногда уже на самых ранних стадиях развития опухоли в ней появляются субпопуляции клеток с высокой способностью к метастазированию. Установлено, что рак молочной железы способен метастазировать сразу после разрастания в опухоли сосудов, когда ее размеры еще не превышают 0,125 кв. см. Полагают, что поздно метастазирующие опухоли недостаточно васкуляризованы [8].

Лимфатическое метастазирование

- Для метастазирования раковые клетки могут использовать как кровеносную, так и лимфатическую систему.
- Перемещение раковых клеток в лимфатические узлы посредством лимфатической системы используется при определении метастатического заболевания и стадии опухоли.

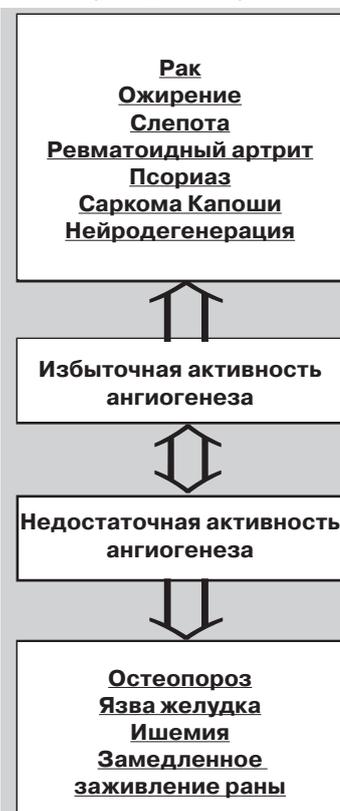


Рис. 1 [23]

как VEGF165, наиболее распространенная и значимая изоформа, и VEGF121 находятся в состоянии, способном к диффузии. Более крупные изоформы находятся в латентном состоянии во внеклеточном матриксе до того момента, как они высвобождаются под действием протеолитических ферментов, таких как плазмин или ММП-9. Этот процесс повышает местные концентрации VEGF-A в процессе роста и перестройки тканей и участвует в активации ангиогенного включения в некоторых опухолях. Как описывалось выше, VEGF-A также играет важную роль в удержании эндотелиальных клеток новообразованных кровеносных сосудов до момента присоединения к ним перicyтов. Новообразованные сосуды, у которых еще нет перicyтов, зависят от VEGF-A, препятствующего апоптозу эндотелиальных клеток и обратному развитию незрелых сосудов [6].

Лиганд VEGF

VEGF – один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF (лиганд – ион, молекула или их группа, которые связываются с другой химической структурой, формируя более крупный комплекс) [11]. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (А.) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активируя их (рецептор – молекула белка, которая получает сигнал: нейромедиатор, гормон или другой, и отвечает на него) [12]. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов.

VEGF лиганд запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов – как капилляров, так и вен или артерий. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе А. [7, 13].

Табл. 1. Рецепторная специфичность лигандов VEGF и их биологические эффекты [13]

Лиганд	Рецептор	Функция
VEGF (VEGF-A)	Рецепторы-1, -2, VEGFR, нейропиплин-1	Ангиогенез, сосудистая поддержка
VEGF-B	VEGFR-1	Не известна
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3	Лимфангиогенез
VEGF-D	VEGFR-2, VEGFR-3	Лимфангиогенез
VEGF-E (Вирусный фактор)	VEGFR-2	Ангиогенез
ПлРФ	VEGFR-1, нейропиплин-1	Ангиогенез и воспаление

ПлРФ – плацентарный ростовой фактор

Рецепторы сосудистого эндотелиального ростового фактора

Точка приложения действия бевацизумаба (лекарство, который рассматривается в последней части статьи) – VEGF-A связывается с соответствующими тирозинкиназными рецепторами VEGF 1 (flt-1) и 2 (flk-1). Гипоксия в сочетании с возросшими местными концентрациями VEGF-A усиливает экспрессию как VEGF рецептора-1, так и VEGF рецептора-2 на эндотелиальных клетках опухоли. Интересно, что рецепторы VEGF также экспрессируются опухолевыми клетками, в том числе VEGF рецептор-1 обнаруживается в раковых клетках. Это позволяет предположить, что анти-VEGF-терапия может оказывать и другие эффекты, помимо подавления А.

Связывание VEGF-A с VEGF рецептором-2 необходимо для нормального А. и гемопоза, и основные эффекты VEGF-A опосредованы через этот рецептор (рис. 1). Связывание VEGF-A ведет к образованию димеров VEGF рецепторов-2, что запускает процесс фосфорилирования тирозинкиназы. Это, в свою очередь, индуцирует фосфорилирование нескольких цитоплазматических сигнальных белков и начало соответствующих сигнальных каскадов, таких как каскад фосфолипазы C, фосфоинозитол-3-киназы, Ras и Src (24, 25). VEGF-C и VEGF-D тоже связываются с VEGF рецептором-2, а также с VEGF рецептором-3 (flt-4). Следовательно, если VEGF-A, доминирующий внутри опухоли, будет нейтрализован действием бевацизумаба, сигнальные пути, опосредованные VEGF рецептором-2, могут быть активными в том случае, если опухоль продуцирует значительное количество VEGF-C и VEGF-D. Действительно, уровни экспрессии VEGF-C и VEGF рецептора-2 в первичных опухолях ободочной кишки и метастазах в лимфатические узлы позволяют предположить наличие сигнального пути VEGF-C [6].

Препараты, точкой приложения действия которых являются все эти три члена семейства VEGF (VEGF-A, -C и -D) или рецепторы VEGF (в частности, VEGF рецептор-2), также могут быть эффективными средствами лечения. VEGF рецептор-1 связывается с VEGF-A, VEGF-B и PlGF, но его точные функции не ясны. Помимо мембранно-связанной формы, существуют также четыре растворимые изоформы, блокирующие VEGF-A путем конкурентного связывания и тем самым предотвращающие взаимодействие с VEGF рецептором-1 и VEGF рецептором-2. Лиганд, связывающийся с мембранно-связанной формой VEGF рецептора-1, вызывает лишь слабое аутофосфорилирование тирозинкиназы. По этой причине предположили, что VEGF рецептор-1 является деоу-рецептором, участвующим в отрицательной регуляции митогенного сигнала как в мембранно-связанной, так и в растворимой формах. Дальнейшие доказательства такой роли были получены при добавлении PlGF, который конкурирует с VEGF-A за VEGF рецептор-1 и потенцирует эффекты VEGF-A. Присутствие PlGF повышает доступность VEGF-A для связывания с VEGF рецептором-2, в результате чего возникает сильный митогенный сигнал. Однако для опосредованной VEGF миграции моноцитов, активации предшественников эндотелиальных клеток и индукции активности ММП необходим интактный сигнальный каскад VEGF рецептора-1. Другие данные указывают на роль сигнального пути VEGF рецептора-1 в перicyтах. Третий рецептор VEGF – VEGF рецептор-3 не связывается с VEGF-A и обнаруживается, главным образом, в лимфатическом эндотелии. VEGF рецептор-3 связывается с VEGF-C и VEGF-D и участвует, в основном, в лимфангиогенезе [6].

Значение VEGF для онтогенеза

VEGF чрезвычайно важен для формирования адекватной функционирующей сосудистой системы в ходе эмбриогенеза и в раннем постнатальном периоде, однако у взрослых его физиологическая активность ограничена. Эксперименты на мышах показали следующее:

- Целенаправленное повреждение одной или двух аллелей гена VEGF приводит к гибели эмбриона
- Инактивация VEGF в период раннего постнатального развития также ведет к летальному исходу
- Повреждение VEGF у взрослых мышей не сопровождается какими-либо явными аномалиями, поскольку его роль ограничена развитием фолликулов, заживлением ран и репродуктивным циклом у самок.

Ограниченное значение А. у взрослых означает, что подавление активности VEGF представляет собой выполнимую терапевтическую задачу [9].

Воздействие VEGF на незрелые сосуды

Незрелые кровеносные сосуды существуют преимущественно на этапе развития, а у взрослых индивидуумов – лишь в некоторых ситуациях, например, в процессе

заживления ран или заболеваний, характеризующихся аномальным А., таких как онкологические. В отсутствие ростовых сигналов эндотелиальные клетки этих незрелых кровеносных сосудов подвергаются запрограммированной клеточной гибели (апоптозу). VEGF препятствует апоптозу эндотелиальных клеток в незрелых кровеносных сосудах, тем самым сохраняя их жизнеспособность. В отличие от этого зрелые кровеносные сосуды, из которых сформирована сосудистая система взрослого, больше не нуждаются в VEGF для своего выживания и поэтому вряд ли будут страдать от подавления активности VEGF [9].

Влияние VEGF на иммунный ответ

Опухоли обладают рядом механизмов, которые позволяют им избежать иммунного ответа организма хозяина. Один из этих механизмов подразумевает ингибирование дендритных клеток – антиген-презентирующих клеток, которые стимулируют В- и Т-лимфоциты. VEGF препятствует функциональному созреванию дендритных клеток из их гемопоэтических клеток-предшественников. Таким образом, секреция VEGF опухолью может иметь важное значение в подавлении иммунного противоопухолевого ответа [9].

Корреляция степени экспрессии VEGF опухолью с неблагоприятным прогнозом

При целом ряде онкологических заболеваний у человека экспрессия VEGF усиливается (таблица 2). Несколько исследований также продемонстрировали усиление экспрессии VEGF в стромальных клетках, ассоциированных с опухолью; возможно, в них экспрессия усиливается под влиянием факторов окружающей микросреды, созданных самой опухолью.

Табл. 2. В опухолях усиливается экспрессия VEGF, что коррелирует с прогнозом

Тип опухоли	% опухолей с избыточной экспрессией	Корреляция
Немелкоклеточный рак легкого	45-90	Рецидивы, выживаемость
Колоректальный рак	40-60	Рецидивы/выживаемость
Рак молочной железы	30-60	Плотность сосудов, выживаемость
Почечноклеточная карцинома	30-100	Плотность сосудов, стадия опухоли, степень, злокачественности
Рак поджелудочной железы	75-90	Выживаемость
Мультиформная глиобластома	65-85	Выживаемость
Рак предстательной железы	30-80	Плотность сосудов, безрецидивная выживаемость

При многих видах опухолей усиление экспрессии VEGF коррелирует с неблагоприятным прогнозом, в том числе с агрессивным ростом опухоли, рецидивами, метастазированием и уменьшением выживаемости. Кроме того, экспрессия VEGF коррелирует с повышением плотности микрососудистой сети в опухоли, что само по себе служит индикатором прогноза при различных онкологических заболеваниях [9, 13].

Этапы ангиогенеза

А. был впервые описан Hunter в конце XVIII века [24], является комплексным процессом, включающим по крайней мере четыре стадии: протеолитическое разрушение базальной мембраны сосудов и межклеточного матрикса, миграцию и прикрепление эндотелиальных клеток, их пролиферацию и, наконец, формирование тубулярных структур [2].

Включение ангиогенеза

Недостаточное кровоснабжение ведет к гипоксии вследствие уменьшения диффузии кислорода. Гипоксия – главный стимул А. Происходит активация метаболических

путей, регулируемых такими белками, как индуцируемый гипоксией фактор 1, что ведет к увеличению экспрессии проангиогенных факторов, включая VEGF и факторы роста фибробластов. Опухоли также снижают экспрессию антиангиогенных факторов, таких как тромбоспондин-1. В тот момент, когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из обычного дремлющего состояния в активное. Этот момент называется «включением ангиогенеза». После включения А. происходит разрыв базальных мембран и внеклеточного матрикса (ВКМ), главным образом, в результате повышения активности матричных металлопротеаз (ММП). Эти изменения матрикса способствуют миграции эндотелиальных клеток во внесосудистое пространство, где они начинают размножаться. Затем клетки организуются в трубочки с просветом, образуя новую капиллярную сеть. По ходу этого процесса привлекаются перicyты, которые прикрепляются к новым сосудам и стабилизируют их. До этой точки созревания целостность и выживание эндотелиальных клеток зависят от VEGF. Несомненно на сходство процессов А., в опухоли образуется сосудистая сеть, которая сильно отличается от сосудов здоровых тканей. Сосудистое русло опухоли, с морфологической точки зрения, является крайне атипичным и составляет значительную часть опухолевой стромы. Системы артериол, капилляров и венул, присущей большинству здоровых органов, там нет. Макроскопически обнаруживаются два общих типа периферической и центральной сосудистой перфузии. В центре опухолей с периферической сосудистой сетью имеются крупные участки некроза, в опухолях с центральным типом сосудистого русла – наоборот. Однако эти фенотипы внутри опухоли во многом перекрываются, причем в одной части опухоли может быть любой из этих двух типов кровоснабжения. Кроме того, многие сосуды опухоли находятся в спавшемся состоянии из-за недостаточной механической поддержки окружающей их стромы. Микроскопически сосуды выглядят расширенными, извитыми, выявляется наличие слепых петель и выростов, шунтов и немногочисленных анастомозов. Эти структурные различия влияют на внутриопухолевый кровоток; кровь проходит через опухоли непредсказуемым образом, что оказывает неотвратимое отрицательное влияние на доставку лекарственных препаратов [6, 14]. Опухолевые кровеносные сосуды не выстланы обычным монослоем эндотелиальных клеток, являются дезорганизованными, рыхлыми и беспорядочно связанными друг с другом. Во многих кровеносных сосудах опухоли также имеются эндотелиальные выросты из просвета, которые проникают глубоко в периваскулярную строму. Поскольку клетки эндотелия не образуют нормального монослоя, они не могут выполнять обычную барьерную функцию эндотелия, что играет роль в аномально высокой проницаемости этой сосудистой сети и ее склонности к кровотечениям. Далее стабилизирующая связь перicyтов с эндотелием слабеет, а большие концентрации VEGF являются мощным фактором, повышающим проницаемость [6].

Вопросы контроля баланса регуляции ангиогенеза

Еще совсем недавно основным показателем активности А. в опухолях являлась микроскопическая оценка плотности сосудов в ткани самой опухоли, но за последнее десятилетие в результате исследования молекулярных механизмов опухолевого А. была выявлена группа регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, обеспечивающих формирование новых сосудов внутри опухоли [6]. Еще один путь экспрессии происходит через вовлечение воспалительных клеток, секретирующих цитокины ФНО- α (альфа фактор некроза опухолей) и ИЛ-1, которые, в свою очередь, индуцируют продукцию – нормальными клетками. Процесс роста капилляров продолжается, пока не будет достигнута достаточная близость с клеткой. Затем А. вступает в фазу покоя (за исключением ангиогенных циклов в

женской репродуктивной системе). Каждое увеличение тканевой массы сопровождается неоваскуляризацией, что поддерживает адекватную сосудистую плотность. Таким образом, А. индуцируется тогда, когда метаболические потребности превышают перфузионную способность существующих сосудов. По-видимому, механизм этого адаптивного ответа в том, что относительный недостаток кислорода приводит к повышению ангиогенных стимулов. Паракринный механизм влияния заключается в действии на рост сосудов в тканях с низким уровнем перфузии. Существует ряд клеток, способных повышать уровень VEGF *in vitro* во время гипоксии, к которым относятся фибробласты, миоциты гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, пигментный эпителий сетчатки, астроциты и эндотелиальные клетки, а также некоторые опухолевые клетки. Таким образом, VEGF индуцируется гипоксией в большинстве, если не во всех клетках *in vitro*. Острое лишение глюкозы – VEGF еще одно последствие сосудистой недостаточности, также активирует экспрессию VEGF. Эксперименты, проведенные в клеточных монослоях, показали, что может быть независимо индуцирован гипоксией или гипогликемией. Интересен факт, что не происходит индукции VEGF в культивируемых клетках глиомы, лишенных и кислорода, и глюкозы. Повышение экспрессии VEGF требует синтеза белка, который не может идти при двойном стрессе. Способность реагировать на гипоксию и гипогликемию дает преимущество в ситуации, когда существует дефицит только одного из метаболитов. Неясно, однако, проходят ли эти два ответа через два разных пути, или они вырабатывают общий медиатор, действующий как проксимальный индуктор VEGF. Исследования разных метаболитов, накапливаемых во время гипоксии и гипогликемии по отношению к их способности непосредственно индуцировать VEGF, не дали убедительных результатов. Показано, что VEGF индуцируется аденозином, а также ионами кобальта. Это свидетельствует о том, что белок гема может быть вовлечен в этот процесс [6].

Роль стромы в патогенезе ангиогенеза

Наряду с факторами роста в А.е имеет большое значение состав экстрацеллюлярного матрикса стромы опухоли. Благоприятным является содержание в нем компонентов базальных мембран – ламинина, фибронектина и коллагена IV типа [4].

Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращенной митогенетической стимуляции и из-

мененного экстрацеллюлярного матрикса. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, имеющих нередко прерывистую базальную мембрану и нарушенную эндотелиальную выстилку. Эндотелий может замещаться опухолевыми клетками, а иногда и вовсе отсутствовать [4].

Роль эфринов в патогенезе ангиогенеза

Роль эфринов в А.е была впервые продемонстрирована Pandey A. с соавторами (Pandey et al., 1995). Исследователи обнаружили, что эфрин А1 принимает участие в развитии кровеносных сосудов роговицы глаза, он стимулирует А. *in vivo* и способствует хемотаксису эндотелиальных клеток *in vitro*. В дальнейшем в экспериментах *in vitro* было показано, что и другие белки семейства эфринов (эфрин В1, эфрин В2, эфрин В3) способствуют росту капилляров и «сборке» эндотелиальных клеток внутри сосуда, т.е. стимулируют морфо- и А., а также участвуют в процессах ремоделирования сосудов (Adams et al., 1999; Daniel et al., 1996; Stein et al., 1998)[8].

Полученные результаты были подтверждены исследованиями *in vivo* в экспериментах на животных (Wang et al., 1998). У эмбрионов мыши с «выключением» гена EFNB2 эфрина В2 наблюдается нарушение кровоснабжения формирующихся органов и тканей, вызванное повреждением кровеносных сосудов (Wang et al., 1998). В исследовании Adams R.H. с соавторами была также показана роль эфрина В3 в процессах А. и ремоделирования сосудов (Adams et al., 1999) [8].

Антиангиогенная фармакотерапия

Способность индуцировать и поддерживать А. – важнейший этап развития опухоли. А. лежит в основе разработки методов целенаправленного воздействия на этот процесс как средства терапии рака. В плане возможной разработки препаратов идентифицировано несколько молекулярных мишеней и клеточных путей. Одной из таких мишеней является VEGF [6].

Благодаря расшифровке некоторых молекулярных механизмов канцерогенеза лечение онкологических больных переходит на принципиально новый уровень – воздействие на молекулярные мишени, ответственные за процесс пролиферации злокачественной клетки, гиперэкспрессирующиеся преимущественно в опухоли и являющиеся доступными для идентификации рутинными способами. Результаты внедрения в клиническую практику первых таргетных препаратов, блокирующих ростовые факторы, доказало перспективность данного направления, способного значительно повысить эффективность медикаментозного лечения злокачественных опухолей.

Ингибиторы А. имеют два преимущества над другими лекарствами:

- Они должны быть менее токсичны, чем используемые при обычной химиотерапии лекарства.
- Так как их мишенью являются нормальные клетки, а не непосредственно раковые клетки, гораздо меньше вероятность, что они приведут к отбору устойчивых к лекарству опухолей.

С учетом выше описанных характеристик VEGF становится ясно, что ингибирование VEGF представляет собой новаторский подход к противоопухолевой терапии, который может:

- привести к обратному развитию незрелых кровеносных сосудов, типичных для опухолей;
- снизить проницаемость сосудов и, тем самым, внутриопухолевое давление;
- уменьшить вероятность метастазирования опухоли [9, 13].

Можно ожидать, что эти эффекты блокады VEGF на сосудистую сеть опухоли не повлияют на нормальные, зрелые, сосуды, выживание которых не зависит от VEGF. Кроме того, ингибирование VEGF дополнило бы современные методы лечения, в частности, химиотерапию и противоопухолевую

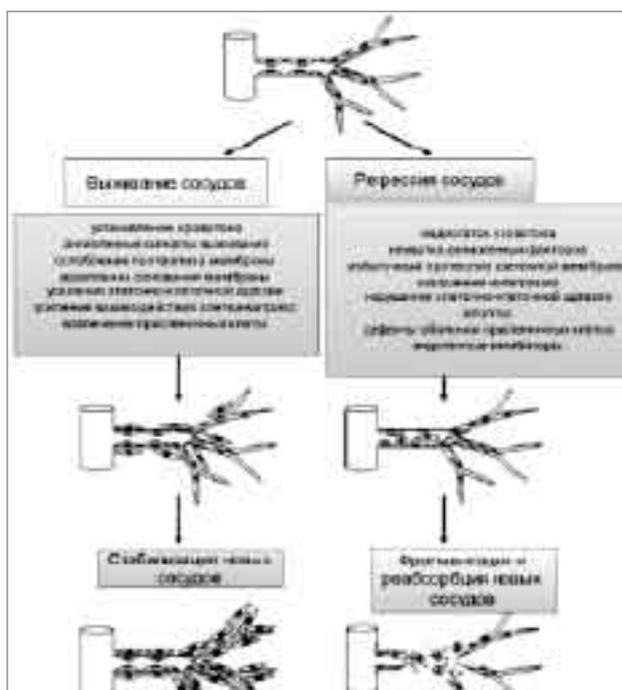


Рис. 4. Схема факторов развития А. [23]



биотерапию, увеличив проникновение препаратов в опухолевые клетки благодаря обратному развитию аномального сосудистого русла опухоли и снижению внутриопухолевого давления. Эти наблюдения позволяют предполагать, что подавление активности VEGF может стать обоснованным принципом терапии целого ряда опухолей [9].

Целенаправленное воздействие на VEGF препаратом бевацизумаб (Авастин, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария), гуманизированным моноклональным антителом класса IgG, в комбинации с известными режимами химиотерапии показало эффективность при лечении раков различной локализации. Как уже упоминалось, А. играет важную роль в процессе заживления ран, поэтому высказываются опасения, что бевацизумаб может вызвать увеличение осложнений у пациентов, требующих оперативного лечения. Хотя в целом

препарат хорошо переносится, примерно у 2% больных описаны серьезные проявления токсичности, включая перфорацию желудочно-кишечного тракта и ухудшение заживления ран, несмотря на то, что после операции препарат вводили с отсрочкой не менее 28 дней. Эти осложнения чаще возникают у тех пациентов, которые были оперированы на фоне терапии бевацизумабом, что имеет очевидные последствия для хирургической практики. Тем не менее значительное улучшение выживаемости, которое можно получить с помощью бевацизумаба, означает высокую вероятность его широкого применения [6].

Заключение

Тема нуждается в дальнейших исследованиях, так как абсолютно эффективная ангиогенная терапия рака еще не разработана, а количество людей, в ней нуждающихся, не уменьшается.

Резюме. Тема ангиогенеза – образование сосудов из уже существующих сегодня является наиболее финансируемой и изучаемой медицинской научной темой в мире. Это связано с тем, что 500 000 000 жителей планеты нуждается в терапевтической коррекции патологических процессов ангиогенеза. В статье-обзоре литературы систематизированы только наиболее яркие источники литературы намеренно преимущественно отечественных авторов. Работа проиллюстрирована для доступного понимания. В статье рассматриваются вопросы биохимии и патологической физиологии ангиогенеза в непосредственной связи с современной фармакотерапией. Целью литобзора является предоставление читателю возможности ознакомиться с современной медицинской проблемой XXI века: патологическим кровоснабжением и связанными с этим феноменом вопросами.

Ключевые слова: ангиогенез, неоваскуляризация, фактор роста эндотелия сосудов, метастазирование, рак, злокачественные опухоли, антиангиогенная фармакотерапия.

Abstract. The research theme of angiogenesis – the development of blood vessels from the already existing is one of the most financially supported medical scientific activities in the world. This is so, because 500 000 000 citizen need the therapeutic correction of the pathologic angiogenesis processes. The review article is an assembly of the brightest research articles written in and translated into Russian. The paper has several figures, prepared in an attempt to provide the understandable educational resource. The biochemical and pathophysiological questions of angiogenesis are discussed in close relation to the modern angiogenic pharmacotherapy. The objective of the article is to present the reader an opportunity to discover the biomedical research challenge of the XXI century: the pathologic blood supply, vascularization and the associated phenomena.

Key words: angiogenesis, neovascularization, vascular endothelial growth factor, metastasis, cancer, malignant tumors, antiangiogenic pharmacotherapy.

КОНТАКТЫ

Спринджук М.В. – Беларусь, 220040, Минск, ул. Богдановича 112/38. Электронная почта: sprindzuk@yahoo.com

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ В ПРОГРАММАХ ПРОФИЛАКТИКИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

УДК 616-089.843, 619.9, 616:579.61

Горская Е.М., доктор мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГУ «ФНЦ Т и ИО им. акад. В.И. Шумакова Росмедтехнологий»

Габриэлян Н.И., кандидат мед. наук, зав. лабораторией эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений

Шендеров Б.А., доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Росмедтехнологий», ФГУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

В последнее десятилетие наблюдается существенный рост численности операций по трансплантации солидных органов. Эффективность операций по всем видам трансплантологической помощи неуклонно растет, что связано не только с совершенствованием хирургической техники, анестезиологического пособия, но и с применением новых препаратов и схем лекарственной и, прежде всего, имму-

носупрессивной терапии [1, 2]. К сожалению, ключевыми в проблеме трансплантации жизненно важных органов, в том числе трансплантации печени, продолжают оставаться вопросы предупреждения и лечения инфекционных осложнений (ИО) госпитального периода, вызванные прежде всего условно-патогенной бактериальной микрофлорой (УПБ). При этом основа пула возбудителей пред-