

И.В. МАЙБОРОДИН¹, А.Е. КОЗЯКОВ², Е.В. БАБАЯНЦ², С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ²**АНГИОГЕНЕЗ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ
ПРИ РАЗВИТИИ РАКА В РЕГИОНЕ ЛИМФОСБОРА**ГБУН ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН¹,ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»²,

Российская Федерация

Цель. Оценить состояние ангиогенеза в аксиллярных лимфатических узлах (АЛУ) пациентов при раке молочной железы (РМЖ) и определить зависимость васкуляризации АЛУ от стадии онкологического процесса.

Материал и методы. Иммуногистохимическим методом с применением антител к CD34 и использованием морфометрии на уровне световой микроскопии исследовали численную плотность сосудов в структурах АЛУ пациентов при РМЖ разных стадий. Изучены парные коэффициенты корреляции между стадией РМЖ и васкуляризацией АЛУ.

Результаты. При развитии РМЖ в АЛУ как в целом, так и во всех их зонах происходит быстрое и значительное увеличение численности сосудов. Особенно выражено изменения васкуляризации происходят в паракортесе и в мозговом веществе. В разных отделах АЛУ пациентов при РМЖ имеется сильная или очень сильная положительная корреляционная связь между стадией процесса и показателями васкуляризации. По-видимому, на интенсивность ангиогенеза в лимфатических узлах влияет как длительность наличия опухоли в регионе лимфосбора, так и ее размер. Чем дольше существует опухоль в организме, тем более длительное время происходит продукция проангиогенных цитокинов и их воздействие на лимфатический узел. Чем больше размер опухоли, тем более выражена ее гипоксия и более значительна выработка веществ, стимулирующих ангиогенез, и тем сильнее выражено воздействие этих релизов на рост сосудов в различных структурах лимфатического узла. Вместе с этим между женщинами без РМЖ и при РМЖ I стадии достоверных отличий васкуляризации АЛУ не обнаружено, различия можно найти только начиная со II стадии.

Заключение. Значительная выраженность сосудистой сети в лимфатических узлах может являться симптомом развития злокачественной опухоли в регионе лимфосбора. По степени увеличения количества сосудов в лимфатических узлах, по-видимому, можно косвенно судить о длительности онкологического процесса и о размере самой опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, аксиллярные лимфатические узлы, васкуляризация, ангиогенез, показатели ангиогенеза, зависимость между ангиогенезом и стадией рака

Objectives. To estimate the angiogenesis state in the axillary lymph nodes (ALN) in the breast cancer (BC) patients and to determine the correlation between a ALN vascularization and the stage of oncological process.

Methods. A numerical density of blood vessels in ALN structures of patients at different stages of BC was investigated by immunohistochemical method with the application of CD34 antibodies and use of morphometry at the level of light microscopy. The pair coefficients of correlation between the BC stage and an ALN vascularization have also been studied.

Results. A rapid and significant increase of a number of vessels in axillary lymph nodes as a whole and in all their zones has been occurred with the development of breast cancer. It is noted that the changes occurring of vascularization in paracortex and medullary substance are especially expressed. In different axillary lymph nodes zones of patient suffering from breast cancer a strong or a very strong positive correlation between the stage of oncologic process and vascularization indicators take place. Probably, the duration of oncological disease in the region of lymph collection and tumor size influence the angiogenesis intensity in lymph nodes. The longer a tumor is occurred in a body, the longer the production of proangiogenic cytokines and their effect on a lymph node are registered. The larger the tumor, the more significantly pronounced expression of hypoxia and more greatly secretion of substances that stimulate angiogenesis, and the more pronounced effect of these releases on vascular growth in various structures of lymph node. At the same time, no reliable differences between women without breast cancer and patients suffering from breast cancer (I stage) was revealed; differences is detected only from II stage.

Conclusion. A substantial manifestation of the vascular network of lymph nodes may be a symptom of a malignant tumor development in the region of lymph collection. By increasing the number of vessels in lymph nodes it seems presumable to judge indirectly about oncological process duration and size of the tumor itself.

Keywords: breast cancer, axillary lymph nodes, vascularization, angiogenesis, angiogenesis indicators, dependence between angiogenesis and cancer stages, size of tumor

Novosti Khirurgii. 2016 Nov-Dec; Vol 24 (6): 579-585

Angiogenesis in Lymph Nodes in the Development of Cancer in the Region of Lymph Collection

I.V. Maiborodin, A.E. Kozjakov, E.V. Babayants, S.E. Krasilnikov

Введение

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что рост опухоли более какого-то определенного размера требует развития кровеносных сосудов, которое может способствовать метастазированию [1, 2]. Более того, ангиогенез в опухоли является необходимым условием для ее роста и метастазирования [3]. Метастазирование опухоли в лимфатические узлы также зависит от достаточного кровоснабжения, которое обеспечивается ангиогенезом [2, 4].

Формирование лимфатических сосудов, происходящее в опухолевых тканях, является критическим фактором для развития рака и его прогрессирования. Существует необходимость изучения лимфангиогенеза вместе с ангиогенезом как прогностического фактора течения патологического процесса [5, 6].

Число микрососудов в регионах самой интенсивной неоваскуляризации, значительно превышающее норму, при агрессивном раке молочной железы (РМЖ) может быть независимым показателем метастатического поражения или подмышечных лимфатических узлов или отдаленных органов (или их сочетания) [1, 7, 8].

Несмотря на многочисленность результатов исследований, посвященных изучению формирования кровеносных и лимфатических сосудов при раке, были найдены только единичные публикации с данными об ангиогенезе в регионарных к опухоли лимфатических узлах. Причем в большинстве таких работ только косвенно отмечаются изменения васкуляризации данных органов [8, 9]. Однако изменения васкуляризации опухоли происходят при воздействии различных факторов и релизов, продуцируемых как самими раковыми клетками, так и окружающими тканями при их гипоксии [10, 11, 12, 13]. Все эти цитокины попадают в регионарные лимфатические узлы и должны также проявить в их тканях свое ангиогенное действие.

В связи с вышеизложенным была поставлена **цель** исследования — оценить состояние ангиогенеза в аксиллярных лимфатических узлах пациентов при РМЖ и определить зависимость васкуляризации лимфатических узлов от стадии онкологического процесса.

Материал и методы

Исследование проведено на архивном материале, находящемся на хранении в патологоанатомическом отделении ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер». Были изучены аксиллярные лим-

фатические узлы без метастазов, удаленные во время мастэктомии у 104 пациентов, которые находились на лечении в отделении маммологии в 2009–2014 г.г. с диагнозом «Рак молочной железы». Неоадьювантное противоопухолевое лечение у женщин указанных групп не проводили в связи с отсутствием показаний.

Биопсийный материал изучали, и полученные данные протоколировали в соответствии с законодательством Российской Федерации и этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, принятой на 29-й Генеральной ассамблее WMA (Токио, Япония, октябрь 1975 г.), с изменениями, принятыми на 59-й Генеральной ассамблее WMA (Сеул, Южная Корея, октябрь 2008 г.).

В зависимости от стадии болезни женщины составляли 3 группы:

1 группа — 52 пациента Ia стадии РМЖ (T1N0M0).

2 группа — 43 пациента IIa стадии РМЖ (T2N0M0).

3 группа — 9 пациента IIIa стадии РМЖ (T3N0M0).

В качестве контроля были исследованы аксиллярные лимфатические узлы 14 умерших женщин, ранее находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», онкологические заболевания в анамнезе и следы от перенесенных операций и травм на груди у этих людей отсутствовали. Статистически достоверных отличий по возрасту между всеми сравниваемыми группами найдено не было.

Подмышечные лимфатические узлы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина не менее 24 часов, обезживали в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Для оценки уровня васкуляризации на срезах лимфатических узлов проводили непрямую иммунопероксидазную реакцию с моноклональными антителами против CD34-антигена в соответствии с рекомендациями производителя антител; использовали набор реагентов "Dako reagents kit" (Dako, Дания). Срезы изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Для исследования структурной организации аксиллярных лимфатических узлов проводили измерения изображений, полученных при помощи цифровой видеокамеры микроскопа, на экране компьютера с использованием про-

граммного обеспечения морфологического модуля Axiovision (Zeiss, Германия). При использовании объектива с увеличением $\times 10$ конечная площадь тестового прямоугольника была равна 1 400 000 мкм² (стороны 1400×1000 мкм).

В процессе морфометрических исследований на срезах лимфатических узлов определяли численную плотность сосудов (количество сосудов на 105 мкм² площади среза) во всем узле и отдельно в каждой его зоне.

Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel (Microsoft, USA), определяли коэффициент корреляции, среднее арифметическое и стандартное отклонение. Различия между средними считали достоверными при $p \leq 0,05$, использовали критерий Стьюдента. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному. Были изучены парные коэффициенты корреляции между стадией РМЖ и численной плотностью сосудов в лимфатических узлах в целом и отдельно в каждой из их структур.

Результаты

При оценке численной плотности сосудов во всем лимфатическом узле было обнаружено, что величина значения данного показателя у пациентов при II стадии РМЖ возросла в 8 и 6,7 раза соответственно относительно контроля ($3,57 \pm 3,06$ сосуда на 105 мкм² площади среза органа) и I стадии ($4,25 \pm 2,31$ сосуда), а при III была больше в 15,2; 12,8 раза и на 90,8% соответственно по сравнению с контролем, I и II стадиями.

Количество сосудов на 105 мкм² площади среза коркового вещества органа при II стадии болезни увеличилось в 7,7 и 7 раз соответственно относительно контроля ($1,79 \pm 1,58$ сосуда на 105 мкм² площади среза зоны) и I стадии ($1,95 \pm 1,19$ сосуда), а при III было больше в 13,6; 12,5 раза и на 78,1% соответственно по сравнению с контролем, I и II стадиями (рис. 1).

Содержание сосудов на единице площади среза мозгового вещества при II стадии РМЖ возросло в 8,2 и 6,4 раза соответственно относительно контроля ($1,79 \pm 1,67$ сосуда) и I стадии ($2,3 \pm 1,98$ сосуда), а при III было больше в 16,6; 13 и 2 раза соответственно по сравнению с контролем, I и II стадиями (рис. 2).

В корковом плато численная плотность сосудов при II и III стадиях РМЖ стала больше в 5,5 и 6,7 раза соответственно, чем в контроле ($1,07 \pm 0,917$ сосуда на 105 мкм² площади среза структуры), и выше в 4,2 и 5,1 раза относительно I стадии ($1,4 \pm 1,14$ сосуда) (рис. 1).

В паракортикальной зоне количество со-

судов только на III стадии РМЖ было больше в 11,5 раза относительно состояния в контроле ($0,714 \pm 0,994$ сосуда), но при II и III стадиях стало выше в 8,9 и 11,8 раза соответственно, чем на I стадии ($0,55 \pm 0,759$ сосуда) (рис. 1).

Содержание сосудов на срезах мягкотных тяжей на III стадии РМЖ было больше в 10,1 раза, относительно состояния в контроле ($0,714 \pm 0,726$ сосуда), но при II и III стадиях стало выше в 5,4 и 8 раз соответственно, чем на I стадии ($0,9 \pm 1,07$ сосуда) (рис. 2).

Следует отметить, что статистически достоверных различий васкуляризации подмышечных лимфатических узлов между здоровыми женщинами и пациентами при I стадии РМЖ найдено не было (рис. 1 А, Б; 2 А, Б).

Коррелятивная связь между стадией РМЖ и численной плотностью сосудов в разных отделах аксиллярных лимфатических узлов была положительной сильной или очень сильной. Так, при оценке связи стадии РМЖ и численной плотности сосудов коэффициент корреляции в узле в целом был равен +0,981, для коркового вещества — +0,967, для мозгового — +0,97. Коэффициент корреляции между стадией РМЖ и численной плотностью сосудов в корковом плато составлял +0,861, в паракорткесе — +0,821, в мягкотных тяжях — +0,885 и в мозговых синусах — +0,959.

Обсуждение

При повышении стадии у пациентов при РМЖ в аксиллярных лимфатических узлах как в целом, так и во всех их зонах отмечено быстрое и значительное усиление васкуляризации. По мере развития злокачественной опухоли, при ее инфильтративном росте, повреждаются кровеносные сосуды. Следует учитывать, что рост большинства опухолей опережает рост сосудистой сети. Постепенно развивается и прогрессирует гипоксия опухолевых клеточных элементов [10, 11]. Учитывая значительную пролиферативную активность клеток рака, недостаточность микроциркуляции может иметь важное значение для существования самой опухоли.

Скорее всего, увеличение численности кровеносных сосудов в аксиллярных лимфатических узлах у пациентов при РМЖ обусловлено влиянием опухоли в регионе лимфосбора. Ангиогенные цитокины, такие как VEGF, TGF, FGF и др., продуцируемые клетками опухоли при гипоксии и стимулирующие рост сосудов для восстановления или даже усиления своего кровоснабжения [12, 13], частично попадают в лимфатическое русло и вместе с током лимфы транспортируются как минимум до регионарных (под-

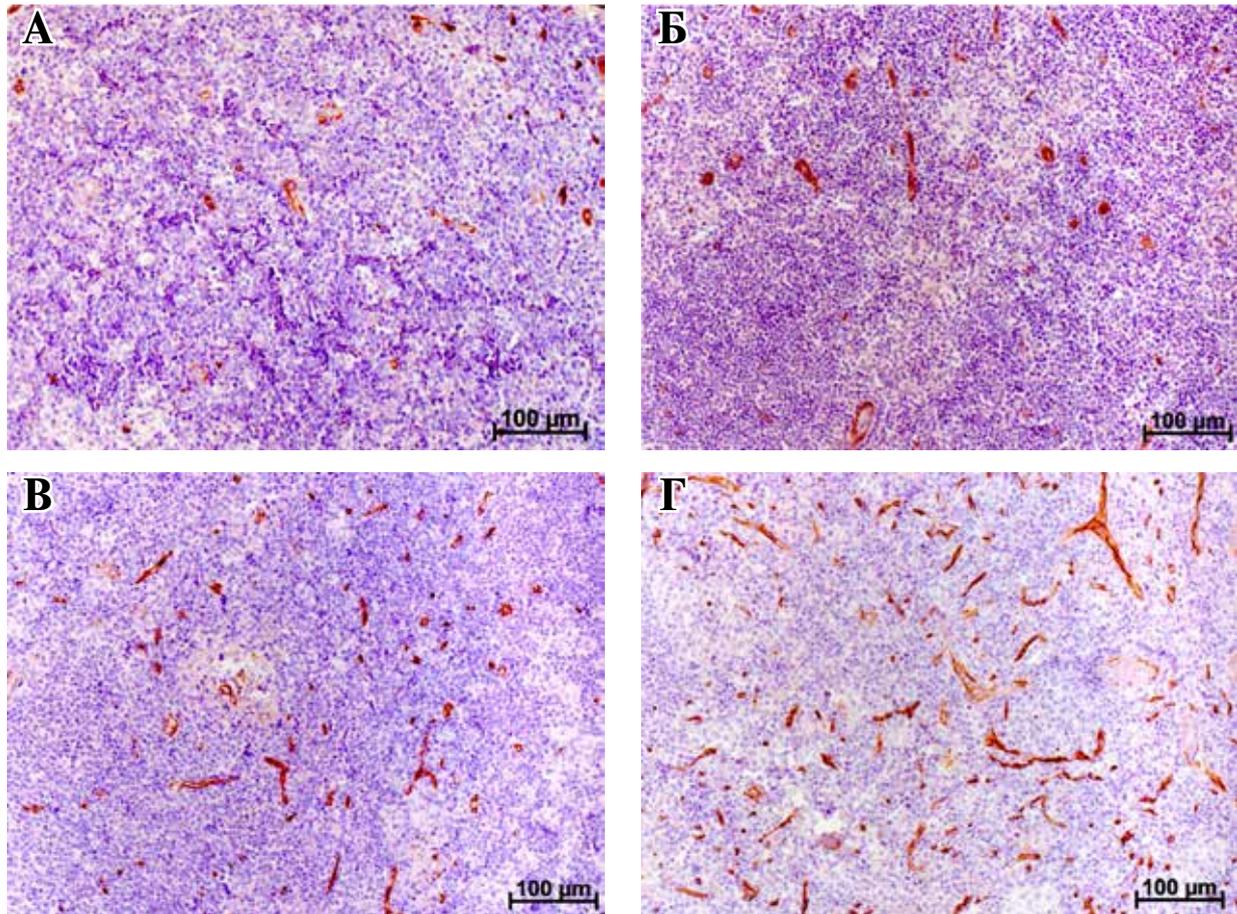


Рис. 1. Кортиксовое вещество аксиллярных лимфатических узлов пациентов при РМЖ. Иммуногистохимическая реакция с антителами против CD34, окраска диамидабензидином и гематоксилином. А – В корковом плато и паракорткесе узла женщины без РМЖ небольшое количество сосудов, положительно реагирующих с антителами против CD34. На значительных участках кортиксового вещества специфически окрашенные структуры отсутствуют. Б – В корковом веществе органа пациента при РМЖ Ia стадии расположены единичные сосуды с положительной реакцией с антителами против CD34, на значительных участках лимфоидной паренхимы специфически окрашенных объектов нет. В – В корковом веществе узла пациента при РМЖ IIa стадии появляется много мелких сосудов, реагирующих с антителами против CD34. Г – Практически все кортиксовое вещество органа пациента при РМЖ IIIa стадии инфильтрировано мелкими сосудами, связывающимися с антителами против CD34, оболочка этих сосудов капиллярного типа представлена одним рядом клеток.

мышечных) лимфатических узлов, где также должны оказать свое ангиогенное действие во всех их структурных отделах.

Лимфа в лимфатических узлах проходит по сети синусов коркового и мозгового вещества. В связи с этим, по-видимому, более выраженное действие цитокинов, содержащихся в лимфе, в первую очередь и главным образом оказывается на стенки синусов и ткани, более близкие к синусной системе. Наиболее вероятно, что более значительное нарастание васкуляризации паракорткеса и мозгового вещества лимфатических узлов при прогрессировании РМЖ обусловлено более значительным развитием синусной сети и, соответственно, более выраженным воздействием ангиогенных факторов из лимфы: в паракортикальной зоне проходят промежуточные синусы, а в мозговом веществе синусная система занимает около 50% зоны.

Также в процессе оценки причин изменений васкуляризации лимфатических узлов при РМЖ необходимо учитывать развитие соединительной ткани во всех структурах данных органов [14]. Склероз по ходу синусной системы, а также склеротические изменения сосудистых оболочек способствуют нарушениям обмена и, соответственно, гипоксии значительных участков лимфоидной паренхимы. Клетки тканей лимфатических узлов в условиях гипоксического воздействия также могут продуцировать различные проангиогенные цитокины и стимулировать рост сосудов для улучшения кровоснабжения и ликвидации гипоксии. В научной литературе есть данные, что гипоксия тканей стимулирует дифференцирование мультипотентных стромальных клеток в эндотелиоциты [15].

Коррелятивная связь между стадией рака

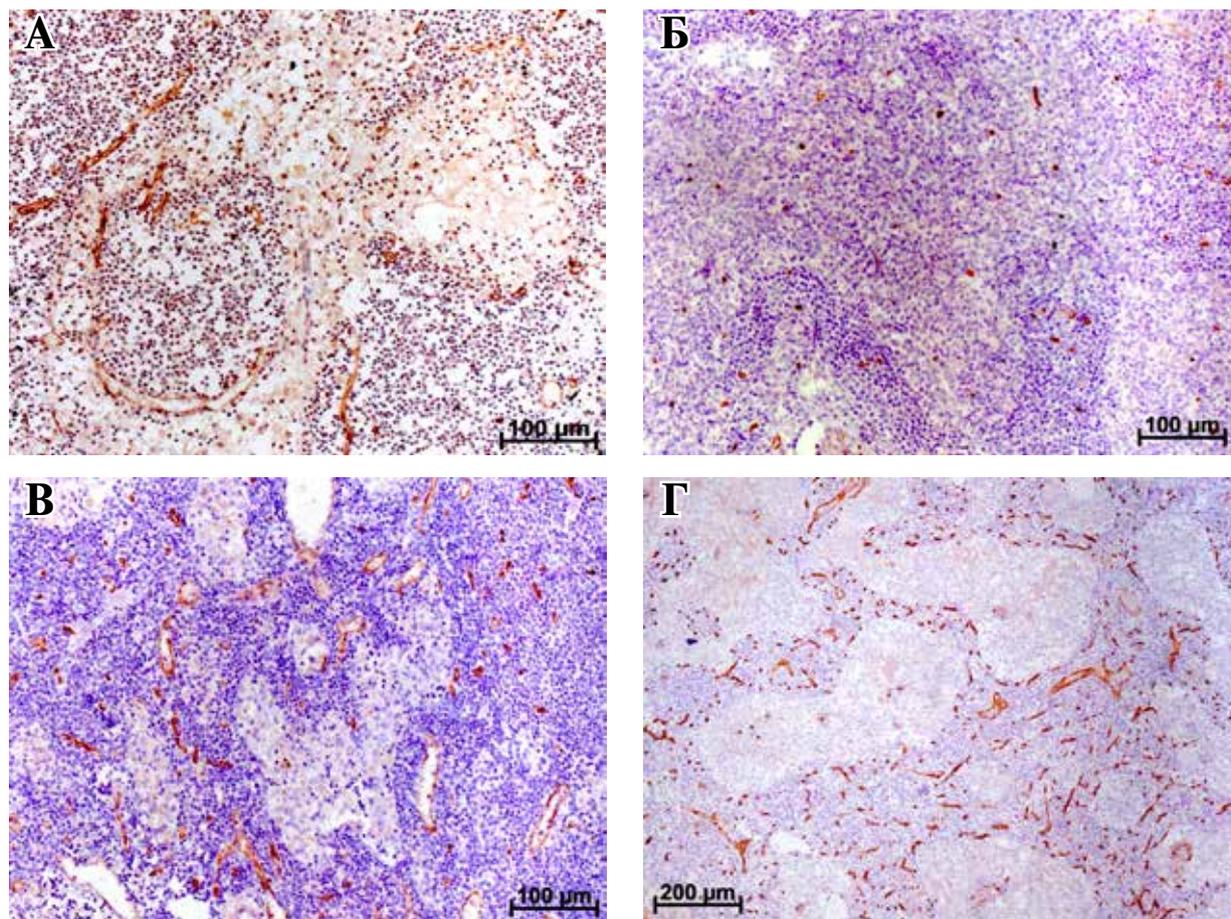


Рис. 2. Мозговое вещество подмышечных лимфатических узлов пациентов при РМЖ. Иммуногистохимическая реакция с антителами против CD34, окраска диамидобензидином и гематоксилином. А – Мякотные тяжи и мозговые синусы узла женщины без РМЖ в связи с посмертными изменениями потеряли четкую структуру, клеточный состав разрежен. В основном по краю тяжей и синусов расположены единичные сосуды, положительно реагирующие с антителами против CD34, на значительных участках мозгового вещества нет объектов со специфической окраской. Б – В мозговом веществе органа пациента при РМЖ Ia стадии расположены единичные сосуды с положительной реакцией с антителами против CD34, на значительных участках мякотных тяжей и мозговых синусов объекты со специфической окраской отсутствуют. В – У пациента при РМЖ IIa стадии в мозговом веществе узла расположены сосуды, реагирующие с антителами против CD34. На отдельных участках мякотных тяжей и мозговых синусов объекты с положительной окраской отсутствуют, на других – очень много. Г – Вся лимфоидная паренхима мозгового вещества органа пациента при РМЖ IIIa стадии обильно инфильтрирована мелкими сосудами, реагирующими с антителами против CD34.

и показателями васкуляризации практически во всех структурах узлов была прямой и очень сильной. То есть такой показатель ангиогенеза, как численность сосудов на единицу площади среза во всем лимфатическом узле и его отдельных структурах, увеличивается при прогрессировании опухоли, при переходе с легких на более тяжелые стадии.

Скорее всего, на интенсивность ангиогенеза в лимфатических узлах влияет как длительность наличия опухоли в регионе лимфосбора, так и ее размер. То есть чем дольше существует опухоль в организме, тем более длительное время происходит продукция проангиогенных цитокинов и их воздействие на лимфатический узел. Чем больше размер опухоли, тем более выражена гипоксия ее различных отделов и

более значительна выработка веществ, стимулирующих формирование сосудов, тем больше таких цитокинов попадает в лимфатический узел и тем сильнее выражено воздействие этих релизов на рост сосудов в этом органе и его отдельных структурах.

Таким образом, при исследовании регионарных лимфатических узлов без метастазов пациентов при РМЖ можно ожидать наличия большого числа сосудов в различных структурах данных органов. И наоборот, высокая интенсивность ангиогенеза в лимфатических узлах может являться свидетельством развития рака. По выраженности ангиогенеза, численной плотности сосудов в лимфатических узлах, по-видимому, можно косвенно судить о длительности онкологического заболевания

и о размере опухоли, являющейся источником проангиогенных цитокинов.

Заключение

При развитии РМЖ в подмышечных лимфатических узлах как в целом, так и во всех их зонах происходит быстрое и значительное увеличение численности сосудов. Особенно выражено изменения васкуляризации происходят в паракортексе и в мозговом веществе. В разных отделах подмышечных лимфатических узлов пациентов при РМЖ имеется сильная или очень сильная

положительная коррелятивная связь между стадией процесса и показателями васкуляризации. Значительная выраженность сосудистой сети в лимфатических узлах может являться симптомом развития злокачественной опухоли в регионе лимфосбора. По степени увеличения количества сосудов в лимфатических узлах, по-видимому, можно косвенно судить о длительности онкологического процесса и о размере самой опухоли. Вместе с этим, между женщинами без РМЖ и при РМЖ I стадии достоверных отличий васкуляризации узлов не обнаружено, различия можно найти только начиная со II стадии.

ЛИТЕРАТУРА

- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991 Jan 3;324(1):1-8.
- Farnsworth RH, Lackmann M, Achen MG, Stackler SA. Vascular remodeling in cancer. *Oncogene.* 2014 Jul 3;33(27):3496-505. doi: 10.1038/onc.2013.304.
- Kaku T, Kamura T, Kinukawa N, Kobayashi H, Sakai K, Tsuruchi N, et al. Angiogenesis in endometrial carcinoma. *Cancer.* 1997 Aug 15;80(15):741-47. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970815)80.
- Aki R, Amoh Y, Bouvet M, Katsuoka K, Hoffman RM. Color-coded fluorescence imaging of lymph-node metastasis, angiogenesis, and its drug-induced inhibition. *J Cell Biochem.* 2014 Mar;115(3):457-63. doi: 10.1002/jcb.24677.
- Chien MH, Lee LM, Hsiao M, Wei LH, Chen CH, Lai TC, et al. Inhibition of metastatic potential in breast carcinoma in vivo and in vitro through targeting VEGFRs and FGFRs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:718380.
- Dębiński P, Dembowski J, Kowal P, Szydeltko T, Kołodziej A, Małkiewicz B, et al. The clinical significance of lymphangiogenesis in renal cell carcinoma. *Med Sci Monit.* 2013 Jul 24;19:606-11. doi: 10.12659/MSM.883981.
- Haisan A, Rogojanu R, Croitoru C, Jitaru D, Tarniceriu C, Danciu M, et al. Digital microscopy assessment of angiogenesis in different breast cancer compartments. *Biomed Res Int.* 2013;2013:286902. doi: 10.1155/2013/286902.
- Orecchioni S, Gregato G, Martin-Padura I, Reggiani F, Braidotti P, Mancuso P, et al. Complementary populations of human adipose CD34+ progenitor cells promote growth, angiogenesis, and metastasis of breast cancer. *Cancer Res.* 2013 Oct 1;73(19):5880-91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0821.
- Lee E, Pandey NB, Popel AS. Pre-treatment of mice with tumor-conditioned media accelerates metastasis to lymph nodes and lungs: a new spontaneous breast cancer metastasis model. *Clin Exp Metastasis.* 2014 Jan;31(1):67-79. doi: 10.1007/s10585-013-9610-9.
- Liao Y, Lu W, Che Q, Yang T, Qiu H, Zhang H, et al. SHARP1 suppresses angiogenesis of endometrial cancer by decreasing hypoxia-inducible factor-1 α level. *PLoS One.* 2014 Jun 11;9(6):e99907. doi: 10.1371/journal.pone.0099907. eCollection 2014.
- Zhang J, Guo H, Zhu JS, Yang YC, Chen WX, Chen NW. Inhibition of phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway decreases hypoxia inducible factor-1 α expres-

sion and increases therapeutic efficacy of paclitaxel in human hypoxic gastric cancer cells. *Oncol Lett.* 2014 May;7(5):1401-8.

- Abbasi MM, Monfaredan A, Hamishehkar H, Seidi K, Jahanban-Esfahlan R. Novel DOX-MTX nanoparticles improve oral SCC clinical outcome by down regulation of lymph dissemination factor VEGF-C expression in vivo: oral and IV modalities. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(15):6227-32.
- Yanase M, Kato K, Yoshizawa K, Noguchi N, Kitahara H, Nakamura H. Prognostic value of vascular endothelial growth factors A and C in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2014 Aug;43(7):514-20. doi: 10.1111/jop.12167.
- Майбородин ИВ, Майбородина ВИ, Бабаянц ЕВ, Стрункин ДН, Сисакян ВГ, Колотова НМ. Некоторые особенности изменений подмышечных лимфатических узлов без метастазов после химиотерапии при раке молочной железы. *Антибиотики и Химиотерапия.* 2009;54(9-10):42-47.
- Лыков АП, Никонорова ЮВ, Бондаренко НА, Повещенко ОВ, Ким ИИ, и др. Изучение пролиферации, миграции и продукции оксида азота костномозговыми мультипотентными мезенхимными стромальными клетками крыс Вистар при гипоксии и гипергликемии. *Бюл Эксперим Биологии и Медицины.* 2015;159(4):432-34.

REFERENCES

- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991 Jan 3;324(1):1-8.
- Farnsworth RH, Lackmann M, Achen MG, Stackler SA. Vascular remodeling in cancer. *Oncogene.* 2014 Jul 3;33(27):3496-505. doi: 10.1038/onc.2013.304.
- Kaku T, Kamura T, Kinukawa N, Kobayashi H, Sakai K, Tsuruchi N, et al. Angiogenesis in endometrial carcinoma. *Cancer.* 1997 Aug 15;80(15):741-47. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970815)80.
- Aki R, Amoh Y, Bouvet M, Katsuoka K, Hoffman RM. Color-coded fluorescence imaging of lymph-node metastasis, angiogenesis, and its drug-induced inhibition. *J Cell Biochem.* 2014 Mar;115(3):457-63. doi: 10.1002/jcb.24677.
- Chien MH, Lee LM, Hsiao M, Wei LH, Chen CH, Lai TC, et al. Inhibition of metastatic potential in breast carcinoma in vivo and in vitro through targeting VEGFRs and FGFRs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:718380.
- Dębiński P, Dembowski J, Kowal P, Szydeltko T,

- Kołodziej A, Małkiewicz B, et al. The clinical significance of lymphangiogenesis in renal cell carcinoma. *Med Sci Monit.* 2013 Jul 24;19:606-11. doi: 10.12659/MSM.883981.
7. Haisan A, Rogojanu R, Croitoru C, Jitaru D, Tarniceriu C, Danciu M, et al. Digital microscopy assessment of angiogenesis in different breast cancer compartments. *Biomed Res Int.* 2013;2013:286902. doi: 10.1155/2013/286902.
8. Orecchioni S, Gregato G, Martin-Padura I, Reggiani F, Braidotti P, Mancuso P, et al. Complementary populations of human adipose CD34+ progenitor cells promote growth, angiogenesis, and metastasis of breast cancer. *Cancer Res.* 2013 Oct 1;73(19):5880-91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0821.
9. Lee E, Pandey NB, Popel AS. Pre-treatment of mice with tumor-conditioned media accelerates metastasis to lymph nodes and lungs: a new spontaneous breast cancer metastasis model. *Clin Exp Metastasis.* 2014 Jan;31(1):67-79. doi: 10.1007/s10585-013-9610-9.
10. Liao Y, Lu W, Che Q, Yang T, Qiu H, Zhang H, et al. SHARP1 suppresses angiogenesis of endometrial cancer by decreasing hypoxia-inducible factor-1 α level. *PLoS One.* 2014 Jun 11;9(6):e99907. doi: 10.1371/journal.pone.0099907. eCollection 2014.
11. Zhang J, Guo H, Zhu JS, Yang YC, Chen WX, Chen NW. Inhibition of phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway decreases hypoxia inducible factor-1 α expression and increases therapeutic efficacy of paclitaxel in human hypoxic gastric cancer cells. *Oncol Lett.* 2014

Адрес для корреспонденции

630090, Российская Федерация,
г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, д. 8,
Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН,
лаборатория стволовой клетки,
тел. 8 913 753-07-67,
e-mail: imai@mail.ru,
Майбородин Игорь Валентинович

Сведения об авторах

Майбородин И.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории стволовой клетки ГБУН ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН.
Козяков А.Е., аспирант кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет».
Бабаянц Е.В., к.м.н., докторант кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет».
Красильников С.Э., д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Поступила 8.04.2016 г.

- May;7(5):1401-8.
12. Abbasi MM, Monfaredan A, Hamishehkar H, Seidi K, Jahanban-Esfahlan R. Novel DOX-MTX nanoparticles improve oral SCC clinical outcome by down regulation of lymph dissemination factor VEGF-C expression in vivo: oral and IV modalities. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(15):6227-32.
13. Yanase M, Kato K, Yoshizawa K, Noguchi N, Kitahara H, Nakamura H. Prognostic value of vascular endothelial growth factors A and C in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2014 Aug;43(7):514-20. doi: 10.1111/jop.12167.
14. Maiborodin IV, Maiborodina VI, Babaiants EV, Strunkin DN, Sisakian VG, Kolotova NM. Nekotorye osobennosti izmenenii podmyshechnykh limfaticeskikh uzlov bez metastazov posle khimioterapii pri rake molochnoi zhelezy [Some features of changes of lymphatic nodes free of metastasios after chemotherapy in breast cancer]. *Antibiotiki i Khimioterapiia.* 2009;54(9-10):42-47.
15. Lykov AP, Nikonorova IuV, Bondarenko NA, Poveshchenko OV, Kim II, i dr. Izuchenie proliferatsii, migratsii i produktsii oksida azota kostnomozgovymi mul'tipotentnymi mezenkhimnymi stromal'nymi kletkami krysa Vistar pri gipoksii i giperglikemii [Study of proliferation, migration and production of nitric oxide bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells of Wistar rats during hypoxia and hyperglycemia]. *Biul Eksperim Biologii i Meditsiny.* 2015;159(4):432-34.

Address for correspondence

630090, Russian Federation,
Novosibirsk, pr. Acad. Lavrentev, 8,
Institute of Chemical Biology and
Fundamental Medicine SB RAS,
stem cell laboratory,
Tel.: 8 913 753-07-67
E-mail: imai@mail.ru,
Maiborodin Igor Valentinovich

Information about the authors

Maiborodin I.V. MD, Professor, Leading researcher of stem cell laboratory, SBSE FSBSE «Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine», the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch.
Kozjakov A.E. Post-graduate student of oncology department, SBEE HPE «Novosibirsk State Medical University».
Babayants E.V. PhD, Applicant for Doctor's degree of oncology department, SBEE HPE «Novosibirsk State Medical University».
Krasilnikov S.E. MD, Professor of oncology department, SBEE HPE «Novosibirsk State Medical University».

Received 8.04.2016