

РАК ЯИЧНИКОВ: АНГИОГЕНЕЗ КАК МЕХАНИЗМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА И ВОЗМОЖНОСТИ АНАЛИЗА ИЗОБРАЖЕНИЙ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

ОИПИ НАН Беларуси¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Обсуждаются вопросы, касающиеся эпидемиологии, этиологии, патоморфологических особенностей рака яичников. Особое внимание уделяется ангиогенезу как способу неоваскуляризации и свойствам его гистологических изображений, а также антиангиогенной терапии и её побочным эффектам.

Ключевые слова: рак яичников, ангиогенез, антиангиогенная терапия, неоваскуляризация, микроплотность сосудов, анализ изображения

M.V. Sprindzuk¹, V.A. Kovalev¹, A.A. Dmitruk¹, A.L. Bogush¹, V.V. Liakhovski¹, Y.E. Demidchik¹, M.V. Fridman¹, N. V. Tsareva²

OVARIAN CANCER: ANGIOGENESIS AS THE MECHANISM OF MALIGNANT GROWTH AND THE OPPORTUNITIES OF THE PATHOLOGY IMAGE PROCESSING.

The authors discuss questions regarding epidemiology, etiology, pathomorphologic features of ovarian cancer. The special attention is directed to the angiogenesis as the way of neovascularization and to its histology sample image features as well as to the antiangiogenesis drug therapy and its adverse effects.

Key words: ovarian cancer, angiogenesis, antiangiogenic therapy, neovascularization, microvessel density, image analysis

1. Эпидемиология рака яичников, статистические сведения.

Рак яичников (РЯ) это наиболее распространенное злокачественное новообразование женской репродуктивной системы в странах западного полушария планеты. Ежегодно в мире выявляется 205 000 случаев этого заболевания. К примеру, в Ирландии РЯ составляет 3% от всех злокачественных опухолей у женщин и каждый год регистрируется 350 новых случаев этой болезни [62]. В одном исследовании сообщается об относительном уменьшении частоты РЯ у женщин русской национальности по сравнению с киргизскими женщинами [53].

РЯ редко встречается у пациенток младше 40 лет и старше 70 [110]. Наблюдается сравнительно высокая частота РЯ у женщин, работающих с типографическими красителями, косметическими аэрозолями и порошками [90]. Свыше 90% опухолей возникают из эпителия поверхности неоплазии. Серозная аденокарцинома – наиболее распространенная патология: 40% – 50% от всех случаев РЯ [62]

2. Этиология рака яичников

Очевидно, что именно зная причины возникновения болезни, можно предотвратить её и в таком случае име-

ется больше шансов её излечить. Сомнительными факторами риска заболеваемости РЯ является кавказская национальность и гиперинсулинемия [30, 65, 95]. Помимо названных в таблице признаков, предраковым состоянием может считаться такая патология как поликистоз яичников, злоупотребление алкоголем и курением и гормональная заместительная терапия тоже имеют некоторое значение в патогенезе [17, 57, 81].

Несколько исследований недавно показали значение эффекта растительной диеты и подвижного образа жизни как факторов уменьшения риска заболевания [33, 61, 71, 74]. Однако, одно исследование не выявило закономерности между употреблением мяса, жира и заболеваемостью РЯ [49]. Перевязка маточных труб и удаление яичников могут играть некоторую роль в профилактике РЯ [25, 75].

Воспаление это общеизвестный канцерогенный фактор [109, 111, 114], который возможно проявляет свое этиологическое значение и при РЯ. Однако этот фактор более характерен для рака шейки матки. Недавние научные открытия о патогенетических свойствах хламидий, вирусов полового герпеса и папилломы и многих других еще раз подтверждают однозначную достоверность этой

■ Оригинальные научные публикации

теории ракового патогенеза [69, 108, 113, 115]. Другим интересным фактором риска РЯ является применение косметического талька [23, 39, 60, 96].

3. Патоморфологические особенности рака яичников

Опухоли яичников отличаются от опухолей других органов исключительной гетерогенностью морфологической структуры и клинического течения. Все они через различные сроки с разной частотой могут малигнизироваться. Далеко не всегда, даже гистологически, удается определить начало этого процесса (малигнизацию). Поэтому выделяют опухоли яичников злокачественные и доброкачественные, выделяя пограничные состояния. Это нашло отражение в Международной (ВОЗ, 1997) классификации, которая не рассматривается в деталях в нашей статье по причине её большого объема и сложности [10].

4. Современные сведения о патогенезе рака яичников:

4.1. Ангиогенез (А.) в яичниках в норме.

Женская репродуктивная система – это единственное место во взрослом организме, где происходит физиологически нормальный А. Он протекает в матке, плаценте, молочной железе и яичниках. В яичниках, каждая специфическая фаза гормонального цикла сопряжена с радикальными изменениями в кровеносном русле. Яичники, являющиеся цитогенными и гормоно-секретирующими органами, проходят несколько различных функциональных стадий: они предоставляют среду для созревания ооцитов; после овуляции образуется новое желтое тело, которое затем созревает, а желтое тело предшествующего цикла регрессирует и рассасывается. А. в репродуктивной системе женщины запускается факторами роста и цитокинами, а подавляется специфическими ингибиторами. Он опосредуется теми же проангиогенными факторами, что опухолевой А., но характеризуется высокой степенью организации контрольной регуляции, осуществляемой организмом [5].

Развитие желтого тела – это сложный процесс, вовлекающий механизмы, подобные заживлению раневой поверхности и образованию опухоли. Уровень активности пролиферации эндотелиальных клеток в развивающемся желтом теле значительно выше, чем в быстро растущей опухоли (Machelon и Emilie, 1997). Еще в 1906 году, Loeb предложил концепцию подобия желтого тела «транзиторным опухолям». Neeman и соавт., 1997 высказали идею о сравнении роста желтого тела с разрастанием солидной опухоли. Однако для нормального А. в желтом теле свойственным является его транзиторный характер и ограничения развития, обусловленные четкой физиологической регуляцией [5].

4.2. Ангиогенез в яичниках при заболеваниях.

Считается, что целый ряд заболеваний женской репродуктивной системы патогенетически связан с процессами неоваскуляризации, и отдельные формы бесплодия могут ассоциироваться с так называемым аберрантным А. [24, 86, 88] Опухолевой А. в яичниках характеризуется патологической структурной дисорганизованностью и безграничностью развития, в конечном итоге приводящей к гибели большого организма

Отличным свойством канцерогенеза РЯ является диссеминация в брюшной полости [26, 52, 92, 106], а не преимущественное распространение опухоли через сосудистую сеть, что характерно для новообразований других локализаций, и поэтому высказывается

мысль о небольшой роли А. при таком типе распространения. Вероятно это связано с другими формами неоваскуляризации опухолей, отличными от А.

4.3. Принципы анализа гистологического изображения и опыт анализа изображения гистологического препарата ангиогенеза.

Cigdem Demir и Bulent Yener (2005) [4] предлагают классифицировать типы свойств изображения гистопатологического препарата следующим образом:

- 1) Морфологические;
- 2) Текстурные;
- 3) Фрактальные;
- 4) Топологические;
- 5) Основанные на интенсивности изображения.

Морфологические признаки предоставляют информацию о размерах и форме клетки. Примеры-радиус, периметр, компактность (квадрат периметра/площадь, гладкость границ, наибольшая ось сечения, симметрия, вогнутость. Текстура-это набор взаимосвязанных пикселей, которые повторяются на изображении. Текстурные (структурные) признаки предоставляют информацию о вариации интенсивности поверхности путем получения таких свойств как гладкость, шероховатость и регулярность. Фрактал-это объект, обладающий таким свойством как внутреннее единство схожести (подобия), т.е. выглядит одинаковым на разных увеличениях. При фрактальном анализе измеряется степень самоподобия. Основные свойства этого подхода-это фрактальный размер и лакунарность. Топологические свойства предоставляют информацию о структуре ткани путём вычисления пространственного распределения (взаимотношения) клеток.

Свойства, основанные на интенсивности изображения, получаются от анализа цветовой гистограммы рисунка. Они не предоставляют информацию о пространственном распределении пикселей. Пример такого анализа-определение оптической плотности пиксела, путем конвертирования значения уровня серого в соответствующее значение оптической плотности. Могут определяться значения пикселей отдельного цветового канала или взаимосвязь между значениями пикселей различных каналов [4].

Наиболее распространенная характеристика изображения А. для его изучения в тканях различной локализации и, в частности РЯ, на котором сосредоточена настоящая статья, – плотность микрососудов [15, 43, 55, 63, 77] можно отнести к морфологическим структурным свойствам сосудов.

Несмотря на недостатки плотности микрососудов как маркера А. и его коррелятивной оценки как прогностического метода, надёжной замены этого параметра на сегодняшний день нет.

Плотность микрососудов подсчитывается как число сосудов на определенной площади изображения. Сосуд определяется как видимый на микропрепарате просвет, окружаемый окрашенными эндотелиальными клетками [94].

Проблемой оценки плотности микрососудов является определение точек максимальной васкуляризации, в которых подсчитываются сосуды. Как правило, эти участки изображения (3-5 регионов) выбираются патологом, и этот факт накладывает отпечаток субъективизма на этот селективный процесс. Однако уже существуют методы определения точек максимальной васкуляризации и площади эндотелия с помощью специального программного обеспечения, но сообщений о

сравнительных исследований мануальной и компьютер-ассистированных методов, по нашим данным, крайне мало [76, 112]. Вероятно, компьютер-ассистированный подсчет общего числа пикселей, отображающих покрашенные клетки эндотелия на всей площади исследуемого микропрепарата или даже их серии, а не только в точке максимальной васкуляризации, может оказаться более статистически достоверным методом оценки степени активности А., чем существующие. Правда, в настоящее время считается, что такие данные как площадь микрососудов, их периметр и плотность являются равноценными источниками, характеризующими А. количественно [8].

Заметим, что проведенные исследования коррелятивного значения плотности микрососудов весьма неоднородные как по составу пациентов, так и по применяемым маркерам и ряду других свойств [15, 43, 55, 63] Этот факт делает затруднительным формулирование достоверных выводов о плотности микрососудов как предсказательном факторе вообще. Интересно, что в ряде случаев и ситуаций, низкое значение микроплотности сосудов может быть неблагоприятным предсказательным фактором клинического течения опухолевого процесса [68]. У сравнительно старших пациентов может наблюдаться более низкое значение плотности микрососудов РЯ, причем являясь неблагоприятным прогностическим признаком [31].

Применение различных панэндотелиальных клеточных маркеров может повлиять на результат определения плотности микрососудов. При адекватном применении, антиген антифактора коагуляции VIII остается наиболее специфичным маркером эндотелия, обеспечивающим очень хороший контраст между микрососудами и другими компонентами ткани. Маркер CD31 является более чувствительным и подходящим маркером для окраски срезов препаратов на парафине, он кросс-реагирует с плазмочитами. Такое осложнение может значительно затруднить подсчет микрососудов в таких опухолях, в которых преобладает воспалительное плазмноклеточное фоновое окружение. Другим недостатком CD31 окраски является частая потеря антигена при применении фиксирующих растворов, содержащих уксусную кислоту. При применении анти-CD31 антител, области с преобладанием воспалительного инфильтрата на малом увеличении могут быть ошибочно приняты за точку, имеющую максимальную васкуляризацию (vascular hot spot). Наличие таких CD31 клеточных инфильтратов иногда делает затруднительной диагностику микрососудов, особенно разрастаний одной клетки (single cell sprouts). Применение CD34 это приемлемая альтернатива и наиболее часто воспроизводимая во многих лабораториях методика высвечивания эндотелиальных клеток. Однако CD34 прокрашивает периваскулярные стромальные клетки, и было замечено, что они могут окрашивать широкий спектр стромальных новообразований. Заслуживает внимание факт, что ни один из рассматриваемых маркеров не способен различать между покоящимися и активированными/пролиферирующими клетками эндотелия. Два антитела, называемые E-9 и CD105 (эндоглин) как кажется исследователям, проявляют специфичность в ракурсе прокрашивания пролиферирующего эндотелия [7].

CD105, гипоксией-индуцибельный протеин [11, 64, 73, 104, 107], ассоциируемый с пролиферацией, выборочно предпочтительно экспрессируется на акти-

вированных эндотелиальных клетках, участвующих в неоангиогенезе, особенно в опухолях, и не обнаруживается или слабо выражен на сосудах нормальных тканей.

Tie-2/Тек, эндотелий-специфический рецептор тирозинкиназы [14, 34, 47, 82, 97] и рецепторы VEGF (*vascular endothelial growth factor* – фактор роста эндотелия сосудов) также идентифицируют стромальные сосуды.

Хотя области точек максимальной васкуляризации – нередкая находка при исследовании внутренних срезов опухоли, такие участки обычно преобладают в краевых регионах опухоли [7].

Интересный парадокс: низкая плотность микрососудов в тканях целого ряда опухолей по сравнению с аналогичными нормальными тканями. Это может объясняться низкой потребностью опухоли в кислороде. Такая ситуация подчеркивает количественный характер такого признака как плотность микрососудов, ведь сосудов может быть мало, а их качественные свойства (например, активность) могут быть выражены значительно ярче, чем в большом количестве мелких микрососудов. Таким образом, появились идеи о поиске объектов изображения, которые могли бы характеризовать А. в большей степени в ракурсе качества активности. Так, Международный Консенсус Патологов предложил анализировать на изображении А. количество пе-

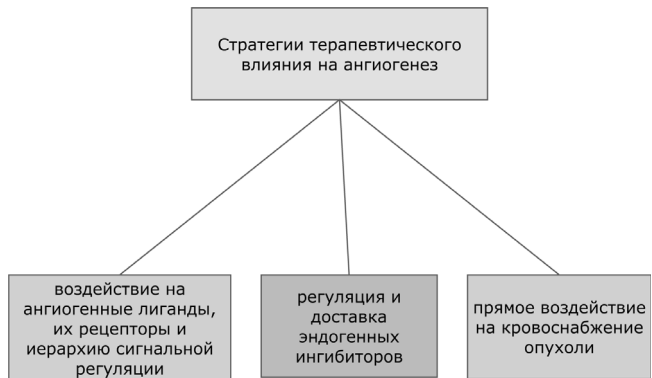


Рис. 1[3].

- 1. Неоднородность клеток эндотелия
- 2. Неоднородность ангиогенных факторов
- 3. Неоднородность клеток опухоли
- 4. Воздействие микроокружения опухоли
- 5. Компенсаторные ответные реакции на лечение
- 6. Рост опухоли, независимый от ангиогенеза
- 7. Фармакокинетическая резистентность

Рис. 2. Механизмы устойчивости опухолей к лечению ингибиторами А.а [7].

- Кровотечение, нарушение заживления ран
- Тромбозы
- Гипертензия
- Снижение функции щитовидной железы
- Общая слабость
- Протеинурия и отеки
- Лейкопения, лимфопения, и нарушения иммунитета
- Головокружение, тошнота, рвота и понос
- Токсическое поражение кожных покровов

Рис. 3. Основные осложнения и побочные эффекты антиангиогенной терапии [7].

❑ Оригинальные научные публикации

рицитов и фракции клеток эндотелия, которые подверглись апоптозу, и, наоборот, нет [8, 99]

Фрактальный анализ нашел применение для оценки активности А. в органах, отличных от яичников человека, однако этот метод подвергается серьезной критике учёных [59, 80, 101]. Имеются единичные сообщения о применении оценки цветовой интенсивности изображения А., но широкого применения этот метод пока не получил [37]. Что касается топологических свойств А., нам удалось найти только 1 литературный источник о топологии гетерогенной природы внеклеточного матрикса при опухолевом А. [21]. Данных, свидетельствующих об опыте этой методики, применимой к анализу изображения препарата А. яичников по-видимому нет. Касательно морфологических признаков А., эти определения этих свойств (периметра сосудов, его диаметра, различных индексов площадей, точек ответвления и т. п.) упоминается в большом количестве статей и главах книг, однако, опять же для оценки анализа изображения А. а РЯ эти свойства практически не используются.

5. Ангиогенез в яичниках и возможности современной фармакотерапии.

Ясной целью всего спектра исследований А., является разработка и применение эффективных лекарственных средств. Большое число жителей планеты нуждается в коррекции процессов А. в организме. Первыми исследователями антиангиогенной терапии считаются Judah Folkman и Napoleone Ferrara (США) [29, 83]. Стратегии терапевтического влияния на А. разделяются на три группы, по механизму воздействия на активность процесса (см. рис. 1) [3].

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 (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) [1].

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 [19, 45, 46, 93], в частности, блокирующих ростовые факторы, доказало перспективность этого направления, способного значительно повысить эффективность медикаментозного лечения злокачественных опухолей [2].

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, в том числе раке яичников [36, 67, 87, 89].

Согласно литературным источникам, антиангиогенной активностью обладает целый спектр лекарственных средств как традиционных (например, пентоксифиллин, цилостазол [40, 48, 70, 100] кверцитин [35, 42, 54, 66], принадлежащих к группе фитотерапевтических средств альтернативной восточно-народной медицины (китайские травы) [12, 13, 56, 105]. Имеются факты о том, что А. подавляется голоданием и дефицитом нутриентов [98], что про-

ясняет значение лечебного голодания.

Могут ли эти средства показать значимый терапевтический эффект при лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями или сообщение об их терапевтической активности это всего лишь фальшивый коммерческий трюк компаний-производителей, на этот вопрос могут ответить результаты независимых многоцентровых рандомизированных исследований и, конечно, в меньшей степени, эксперименты на животных.

Что касается прогностического значения такого свойства изображения А. как плотность микрососудов, то нужно подчеркнуть, что низкое его значение ещё не означает то, что опухоль не ответит на антиангиогенную терапию. Казалось бы, ангиогенная терапия должна быть эффективна только для терапии опухолей, имеющих в тканях большое число сосудов, на практике это не так: имеются сведения о практически одинаковом ответе опухолей, имеющих как высокую плотность микрососудов, так и низкую [50]. Не следует забывать, что А., определяемый как возникновение сосудов (капилляров и венул) из уже развитых сосудов, это далеко не единственный путь развития опухолей и РЯ, в том числе. Стоит хотя бы упомянуть так называемый инвагинационный способ васкуляризации опухолей (intussusception), когда образование сосудоподобных каналов происходит без участия эндотелия [41, 44, 85, 102]. Можно предполагать, что баланс и доминирование различных способов васкуляризации и псевдоваскуляризации опухоли диктуется генетическим набором, как нормальных тканей пациента, так и действующим комплектом генов клеток опухолей и микроокружения. Понятно, что проследить многогранные взаимовоздействия такой среды не представляется возможным, тем более динамичность А. осложняет формулирование четких выводов, отображающих протекающие в опухоли события.

Как лекарственные средства, в том числе ангиогенные медикаменты, так и мутагены (например, стресс как первопричина, свободные радикалы как непосредственный мутаген и т. п.) и сопутствующие заболевания, вероятно, могут влиять на звенья патофизиологической цепи событий развития и затухания А., что клинически может проявляться как выраженностью симптомов болезни, повлиять на определяемое значение плотности микрососудов, так и в итоге отразиться на сроках выживания пациентов.

5.1 Возможные осложнения и побочные эффекты антиангиогенной терапии

Безопасность терапевтического воздействия на пациента – это ключевое требование к врачебной деятельности вообще. Общеизвестно, что идеальное лекарство должно быть эффективным, малотоксичным и дешевым. Современная антиангиогенная терапия несовершенна:

- 1) её позитивный эффект краткосрочный;
- 2) наблюдается высокая частота опухолевой резистентности к лечению (так называемой рефрактерности или устойчивости, см. рис. 2);
- 3) она недешёвая.
- 4) наблюдаются осложнения такого лечения, в т. ч. жизнеугрожающие.

А. играет важную роль в процессе заживления ран, поэтому высказываются опасения, что бевацизумаб, один из наиболее применяемых антиангиогенных медикаментов [84], 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 [16, 28, 89] и ухуд-

шение 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, некоторое улучшение выживаемости, которое можно получить с помощью бевацизумаба, означает высокую вероятность его широкого применения [1, 67].

Менее серьезные побочные эффекты этого медикамента это диспноэ, болевые ощущения различной локализации, протеинурия и хилёзный асцит, тошнота и рвота, ухудшение функции печени, нарушения коагуляции и тромбоэмболия, гипертензия и аллергия (см. подробнее на рис. 3)[27, 72, 91, 103].

Комбинированная терапия РЯ бевацизумабом может повысить как антиопухолевую активность, так и в отдельных случаях, частоту побочных эффектов [22, 38, 78, 84].

6. Дальнейшие перспективы изучения ангиогенеза в яичниках, заключение и выводы.

Ведущим направлением исследования оценки изображения А. гистопатологического микропрепарата является поиск нового маркера-дескриптора А. и эффективной методики его применения. На сегодняшний день микроплотность сосудов – это стандартный параметр оценки степени активности А., не только РЯ. Новые возможности изучения А. открывают опыты по применению антиангиогенных медикаментов. Изучаются лечебные эффекты лекарственных средств натурального происхождения. Гистологическая картина до и после лечения такими медикаментами может указать на новые объекты и свойства изображения, которые нужно и анализировать и учитывать при оценке активности А. Новым направлением изучения А. является открытие и применение иммуноцитохимических маркеров активно размножающихся эндотелиальных клеток и, наоборот, покоящихся. Такой подход может позволить осуществлять оценку активности А. лучше и повлияет на возможности разработки дескриптора оценки изображения А.

Проблемой практического здравоохранения является индивидуальный выбор адекватных лекарственных средств для лечения пациентов, в том числе больных РЯ и пути преодоления резистентности к антиангиогенным лекарственным средствам. Помочь разрешить эти вопросы могут будущие исследования, изучающие генотипирование опухолевых тканей.

Таким образом, обзор современной литературы выявляет неиссякаемую актуальность изучения А. с конечной целью создания и внедрения в клиническую практику новых антиопухолевых лекарственных средств. Предпосылки противоопухолевая активность выявлены у ряда лекарственных средств. Рак яичников-это патология, которая требует новых подходов к лечению и анализ изображения гистологических препаратов это сравнительно новый метод выявления морфологии и механизмов канцерогенез в различных опухолях, в том числе, яичниках. Анализ и обработка изображения как биотехнология является молодой областью компьютерной и медицинской науки, которая обещает принципиально новый подход к получению информации, которая может иметь диагностическую и научную ценность. Алгоритмы программного обеспечения способны осуществить возможность беспристрастно и стабильно определять такой параметр как площадь микрососудов на микропрепарате А., а также распознавать и регистрировать практически всё, что видит глаз врача-патолога. Таким образом, развитие этой отрасли компьютерной и биотехнологии должно привести к созданию и

внедрению в научную и клиническую практику систем поддержки диагностических решений для врачей-патологов и экспертов, а также составит нужный и полезный инструмент для лабораторных и клинических экспериментов. Следует отметить, что запрограммированный компьютер способен регистрировать и вычислять признаки недоступные глазу человека, таким образом, коррелируя эти признаки с клиническими, можно найти неизученные до сегодняшнего дня закономерности васкуляризации при канцерогенезе.

Литература

1. *Consilium Medicum*. 2009. <http://www.consilium-medicum.com/cancer/article/8712/>.
2. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов / Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. 2009. <http://medi.ru/doc/2221202.htm>.
3. *Carmeliet, P. Angiogenesis in cancer and other diseases / P. Carmeliet, R. Jain // Nature*. 2000. Vol. 407, № 6801. P. 249 – 257.
4. *Demir, C. Automated cancer diagnosis based on histopathological images: a systematic survey / C. Demir, B. Yener // Rensselaer Polytechnic Institute, Tech. Rep.2005.*
5. *Plendl, J. Angiogenesis and Vascular Regression in the Ovary / J. Plendl // Anatomia, Histologia, Embryologia*. 2000. Vol. 29, № 5. P. 257 – 266.
6. *Raspolini, M. Correlation of epidermal growth factor receptor expression with tumor microdensity vessels and with vascular endothelial growth factor expression in ovarian carcinoma / M. Raspolini [et al.] // International Journal of Surgical Pathology*. 2005. Vol. 13, № 2. P. 135.
7. *Ribatti, D. ebrary Inc.: History of research on tumor angiogenesis. Edited by Dordrecht, Springer Netherlands*. 2009. p. pp. ix, 125 p.
8. *Stewart, M. Angiogenesis protocols / M. Stewart, J. C. Murray. Humana Press*, 2009. P. xi, 358 p.
9. *Stone, P. The influence of microvessel density on ovarian carcinogenesis / P. Stone [et al.] // Gynecologic Oncology*. 2003. Vol. 90, № 3. P. 566 – 571.
10. *Дуда, В. И. Гинекология / В. И. Дуда, В. И. Дуда, И. В. Дуда. Edited by Харвест, Минск*, 2004. p. 897.
11. *Gu, X. Relationship between CD105 and angiogenesis and biological behaviors in squamous carcinoma of larynx / X. Gu [et al.] // Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2006. Vol. 20, № 3. P. 125 – 128.
12. *Guo, J. W. Effects of Chinese medicine for regulating «sea of blood in brain» combined with bone marrow stromal stem cell transplantation on angiogenesis in ischemic brain tissue of rats / J. W. Guo, J. Y. Li, Y. Huang // Zhong Xi Yi Ji He Xue Bao*. 2009. Vol. 7, № 8. P. 763 – 768.
13. *Han, Z. Dynamic study on effect of Chinese medicine compound Yiluiyin on angiogenesis in transplanted S180 tumor of mouse / Z. Han [et al.] // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2009. Vol. 34, № 2. P. 212 – 216.
14. *Li, X. H. Roles of angiopoietin-2, Tie-2 and hypoxia-inducible factor 1alpha in angiogenesis of glioma / X. H. Li [et al.] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2008. Vol. 37, № 3. P. 188 – 189.
15. *Tan, X. J. Prognostic value of microvessel density and angiogenesis-related molecules in epithelial ovarian cancer / X. J. Tan [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2008. Vol. 30, № 4. P. 274 – 278.
16. *Zheng, A. W. Splenectomy in epithelial ovarian cancer: analysis of 32 cases / A. W. Zheng [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2008. Vol. 43, № 3. P. 197 – 200.
17. *Khalil, M. R. Epidemiology of ovarian cancer and female sex hormones / M. R. Khalil // Ugeskr Laeger*. 2000. Vol. 162, № 47. P. 6395 – 6398.
18. *Abulafia, O. Angiogenesis in primary and metastatic epithelial ovarian carcinoma / O. Abulafia, W. E. Triest, D. M. Sherer // Am J Obstet Gynecol*. 1997. Vol. 177, № 3. P. 541 – 547.
19. *Altschmied, J. A new kid on the block: PKD1: a promising target for antiangiogenic therapy / J. Altschmied, J. Haendeler // Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. Vol. 28, № 10. P. 1689 – 1690.
20. *Alvarez, A. A. The prognostic significance of angiogenesis in epithelial ovarian carcinoma / A. A. Alvarez [et al.] // Clin Cancer Res*. 1999. Vol. 5, № 3. P. 587 – 591.
21. *Amyot, F. Topology of the heterogeneous nature of the extracellular matrix on stochastic modeling of tumor-induced angiogenesis / F. Amyot [et al.] // Microvasc Res*. 2009. Vol. 77, № 2. P. 87 – 95.
22. *Azad, N. S. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity / N. S. Azad [et al.] // J Clin Oncol*. 2008. Vol. 26, № 22. P. 3709 – 3714.
23. *Baker, T. R. Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer / T. R. Baker, M. S. Piver // Semin Surg Oncol*. 1994. Vol. 10, № 4. P. 242 – 248.
24. *Balint, K. Role of vascular leukocytes in ovarian cancer neovascularization / K. Balint [et al.] // Adv Exp Med Biol*. 2008. Vol. 622, № P. 273 –

280.

25. *Beard, C. M.* The epidemiology of ovarian cancer: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935 – 1991 / C. M. Beard [et al.] // *Ann Epidemiol.* 2000. Vol. 10, № 1. P. 14 – 23.

26. *Bourdel, N.* Postoperative peritoneal dissemination of ovarian cancer cells is not promoted by carbon-dioxide pneumoperitoneum at low intraperitoneal pressure in a syngenic mouse laparoscopic model with controlled respiratory support: a pilot study / N. Bourdel [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* 2008. Vol. 15, № 3. P. 321 – 326.

27. *Burger, R. A.* Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study / R. A. Burger [et al.] // *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25, № 33. P. 5165 – 5171.

28. *Cannistra, S. A.* Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer / S. A. Cannistra [et al.] // *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25, № 33. P. 5180 – 5186.

29. *Cao, Y.* A review of Judah Folkman's remarkable achievements in biomedicine / Y. Cao, R. Langer // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008. Vol. 105, № 36. P. 13203 – 13205.

30. *Cecchin, E.* Lack of association of CYP1B1 B1*3 polymorphism and ovarian cancer in a Caucasian population / E. Cecchin [et al.] // *Int J Biol Markers.* 2004. Vol. 19, № 2. P. 160 – 163.

31. *Chan, J. K.* Differences in prognostic molecular markers between women over and under 45 years of age with advanced ovarian cancer / J. K. Chan // *Clin Cancer Res.* 2004. Vol. 10, № 24. P. 8538 – 8543.

32. *Chan, J. K.* Mast cell density, angiogenesis, blood clotting, and prognosis in women with advanced ovarian cancer / J. K. Chan [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2005. Vol. 99, № 1. P. 20 – 25.

33. *Chang, E. T.* Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort / E. T. Chang [et al.] // *Am J Epidemiol.* 2007. Vol. 165, № 7. P. 802 – 813.

34. *Chen, J. X.* Disruption of Ang-1/Tie-2 signaling contributes to the impaired myocardial vascular maturation and angiogenesis in type II diabetic mice / J. X. Chen, A. Stinnett // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. Vol. 28, № 9. P. 1606 – 1613.

35. *Chen, Y.* Quercetin inhibits choroidal and retinal angiogenesis in vitro / Y. Chen [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008. Vol. 246, № 3. P. 373 – 378.

36. *Chereau, E.* Spontaneous rectovaginal fistula during bevacizumab therapy for ovarian cancer: a case report / E. Chereau [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* 2009. Vol. 200, № 1. P. e15 – 16.

37. *Choi, H. J.* Color image analysis for quantifying renal tumor angiogenesis / H. J. Choi [et al.] // *Anal Quant Cytol Histol.* 2005. Vol. 27, № 1. P. 43 – 51.

38. *Chura, J. C.* Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer / J. C. Chura [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2007. Vol. 107, № 2. P. 326 – 330.

39. *Daly, M.* Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer / M. Daly, G. I. O'Brans // *Semin Oncol.* 1998. Vol. 25, № 3. P. 255 – 264.

40. *de la Hunt M. N.* Kasabach-Merritt syndrome: dangers of interferon and successful treatment with pentoxifylline / M. N. de la Hunt // *J Pediatr Surg.* 2006. Vol. 41, № 1. P. e29 – 31.

41. *Djonov, V.* New insights into intussusceptive angiogenesis / V. Djonov, A. N. Makanya // *EXS.* 2005. № 94. P. 17 – 33.

42. *Donnini, S.* Divergent effects of quercetin conjugates on angiogenesis / S. Donnini [et al.] // *Br J Nutr.* 2006. Vol. 95, № 5. P. 1016 – 1023.

43. *Du, J.* Correlation of real-time gray scale contrast-enhanced ultrasonography with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression for assessment of angiogenesis in breast lesions / J. Du [et al.] // *J Ultrasound Med.* 2008. Vol. 27, № 6. P. 821 – 831.

44. *Filipovic, N.* Computational flow dynamics in a geometric model of intussusceptive angiogenesis / N. Filipovic [et al.] // *Microvasc Res.* 2009.

45. *Frankish, H.* Researchers target tumour blood vessels with antiangiogenic gene therapy / H. Frankish // *Lancet.* 2002. Vol. 359, № 9325. P. 2256.

46. *Gately, S.* Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy / S. Gately, W. W. Li // *Semin Oncol.* 2004. Vol. 31, № 2. Suppl 7. P. 2 – 11.

47. *Gotsch, F.* Preeclampsia and small-for-gestational age are associated with decreased concentrations of a factor involved in angiogenesis: soluble Tie-2 / F. Gotsch [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008. Vol. 21, № 6. P. 389 – 402.

48. *Gude, R. P.* Inhibition of endothelial cell proliferation and tumor-induced angiogenesis by pentoxifylline / R. P. Gude [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001. Vol. 127, № 10. P. 625 – 630.

49. *Gurr, M. I.* Diet and the prevention of cancer. No evidence has linked ovarian cancer with high intakes of fat and meat / M. I. Gurr // *BMJ.* 1999. Vol. 319, № 7203. P. 187 – 188.

50. *Hasan, J.* Intra-tumoural microvessel density in human solid tumours / J. Hasan, R. Byers, G. C. Jayson // *Br J Cancer.* 2002. Vol. 86, № 10. P. 1566

– 1577.

51. *Heimburg, S.* Prognostic relevance of the endothelial marker CD 34 in ovarian cancer / S. Heimburg [et al.] // *Anticancer Res.* 1999. Vol. 19, № 4A. P. 2527 – 2529.

52. *Horiuchi, A.* Overexpression of RhoA enhances peritoneal dissemination: RhoA suppression with Lovastatin may be useful for ovarian cancer / A. Horiuchi [et al.] // *Cancer Sci.* 2008. Vol. 99, № 12. P. 2532 – 2539.

53. *Igisinov, N.* Epidemiology of ovarian cancer in Kyrgyzstan women of reproductive age / N. Igisinov, G. Umaraliev // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008. Vol. 9, № 2. P. 331 – 334.

54. *Igura, K.* Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro / K. Igura [et al.] // *Cancer Lett.* 2001. Vol. 171, № 1. P. 11 – 16.

55. *Irion L.C., Prolla J.C., Hartmann A.A., Irion K.L., Da Silva V.D.* Angiogenesis in non-small cell lung cancer: microvessel area in needle biopsy in vascular tumor density // *Anal Quant Cytol Histol.* 2008. Vol. 30, № 2. P. 83 – 91.

56. *Jin, X.* Traditional Chinese drug ShuXueTong facilitates angiogenesis during wound healing following traumatic brain injury / X. Jin [et al.] // *J Ethnopharmacol.* 2008. Vol. 117, № 3. P. 473 – 477.

57. *Johnson, C. C.* The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial / C. C. Johnson [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2008. Vol. 110, № 3. P. 383 – 389.

58. *Karavasilis, V.* Angiogenesis in cancer of unknown primary: clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1 / V. Karavasilis [et al.] // *BMC Cancer.* 2005. Vol. 5. P. 25.

59. *Kirchner, L. M.* Quantitation of angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane model using fractal analysis / L. M. Kirchner, S. P. Schmidt, B. S. Gruber // *Microvasc Res.* 1996. Vol. 51, № 1. P. 2 – 14.

60. *La Vecchia, C.* Epidemiology of ovarian cancer: a summary review / C. La Vecchia // *Eur J Cancer Prev.* 2001. Vol. 10, № 2. P. 125 – 129.

61. *Lacey, J. V.* Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort / J. V. Lacey [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98, № 19. P. 1397 – 1405.

62. *Laios, A.* An integrative model for recurrence in ovarian cancer / A. Laios [et al.] // *Mol Cancer.* 2008. Vol. 7. P. 8.

63. *Lavalle, G.* COX-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis (or microvessel density) and overall survival / G. Lavalle [et al.] // *Vet Pathol.* 2009.

64. *Li, S. L.* Correlation of matrix metalloproteinase suppressor genes RECK, VEGF, and CD105 with angiogenesis and biological behavior in esophageal squamous cell carcinoma / S. L. Li [et al.] // *World J Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, № 45. P. 6076 – 6081.

65. *Lukanova, A.* Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses / A. Lukanova, R. Kaaks // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, № 1. P. 98 – 107.

66. *Ma, Z. S.* Reduction of CWR22 prostate tumor xenograft growth by combined tamoxifen-quercetin treatment is associated with inhibition of angiogenesis and cellular proliferation / Z. S. Ma [et al.] // *Int J Oncol.* 2004. Vol. 24, № 5. P. 1297 – 1304.

67. *Mabuchi S., Terai Y., Morishige K., Tanabe-Kimura A., Sasaki H., Kanemura M., Tsunetoh S., Tanaka Y., Sakata M., Burger R.A., Kimura T., Ohmichi M.* Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an in vivo ovarian cancer model // *Clin Cancer Res.* 2008. Vol. 14, № 23. P. 7781 – 7789.

68. *Marion-Audibert, A. M.* Low microvessel density is an unfavorable histoprognotic factor in pancreatic endocrine tumors / A. M. Marion-Audibert [et al.] // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 125, № 4. P. 1094 – 1104.

69. *Mazurenko, N. P.* Virus-viral co-cancerogenesis and the other viral interactions / N. P. Mazurenko [et al.] // *Arch Geschwulstforsch.* 1980. Vol. 50, № 5. P. 399 – 407.

70. *Mendes, J. B.* Cilostazol and pentoxifylline decrease angiogenesis, inflammation, and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesion in mice / J. B. Mendes [et al.] // *Life Sci.* 2009. Vol. 84, № 15 – 16. P. 537 – 543.

71. *Menendez, J. A.* A genomic explanation connecting «Mediterranean diet», olive oil and cancer: oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, induces formation of inhibitory «PEA3 transcription factor-PEA3 DNA binding site» complexes at the Her-2/neu (erbB-2) oncogene promoter in breast, ovarian and stomach cancer cells / J. A. Menendez [et al.] // *Eur J Cancer.* 2006. Vol. 42, № 15. P. 2425 – 2432.

72. *Micha, J. P.* A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer / J. P. Micha [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* 2007. Vol. 17, № 4. P. 771 – 776.

73. *Minhajāt, R.* Organ-specific endoglin (CD105) expression in the angiogenesis of human cancers / R. Minhajāt [et al.] // *Pathol Int.* 2006. Vol. 56, № 12. P. 717 – 723.

74. *Mommers, M.* Dairy consumption and ovarian cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer / M. Mommers [et al.] // *Br J Cancer.*

Оригинальные научные публикации □

2006. Vol. 94, № 1. P. 165 – 170.

75. *Narod, S. A.* Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer / S. A. Narod, J. Boyd // *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 14, № 1. P. 19 – 26.

76. *Niemisto, A.* Robust quantification of in vitro angiogenesis through image analysis / A. Niemisto [et al.] // *IEEE Trans Med Imaging.* 2005. Vol. 24, № 4. P. 549 – 553.

77. *Nieto, Y.* Prognostic analysis of tumour angiogenesis, determined by microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor, in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy / Y. Nieto [et al.] // *Br J Cancer.* 2007. Vol. 97, № 3. P. 391 – 397.

78. *Nimeiri, H. S.* Efficacy and safety of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia / H. S. Nimeiri [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2008. Vol. 110, № 1. P. 49 – 55.

79. *Obermair, A.* Prognostic significance of tumor angiogenesis in endometrial cancer / A. Obermair [et al.] // *Obstet Gynecol.* 1999. Vol. 93, № 3. P. 367 – 371.

80. *Parsons-Wingenter, P.* A novel assay of angiogenesis in the quail chorioallantoic membrane: stimulation by bFGF and inhibition by angiostatin according to fractal dimension and grid intersection / P. Parsons-Wingenter [et al.] // *Microvasc Res.* 1998. Vol. 55, № 3. P. 201 – 214.

81. *Permeth-Wey, J.* Epidemiology of ovarian cancer / J. Permeth-Wey, T. A. Sellers // *Methods Mol Biol.* 2009. Vol. 472. P. 413 – 437.

82. *Ribatti, D.* The paracrine role of Tie-2-expressing monocytes in tumor angiogenesis / D. Ribatti // *Stem Cells Dev.* 2009. Vol. 18, № 5. P. 703 – 706.

83. *Ribatti, D.* Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis / D. Ribatti // *Angiogenesis.* 2008. Vol. 11, № 1. P. 3 – 10.

84. *Richardson, D. L.* Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer / D. L. Richardson [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2008. Vol. 111, № 3. P. 461 – 466.

85. *Rossi-Schneider, T. R.* Study of intussusceptive angiogenesis in inflammatory regional lymph nodes by scanning electron microscopy / T. R. Rossi-Schneider [et al.] // *Microsc Res Tech.* 2009.

86. *Salani, D.* Role of endothelin-1 in neovascularization of ovarian carcinoma / D. Salani [et al.] // *Am J Pathol.* 2000. Vol. 157, № 5. P. 1537 – 1547.

87. *Sanchez-Munoz, A.* Second complete remission induced by cyclophosphamide plus bevacizumab in two patients with heavily pre-treated ovarian cancer / A. Sanchez-Munoz [et al.] // *Clin Transl Oncol.* 2009. Vol. 11, № 5. P. 329 – 331.

88. *Sawicki, W.* Transvaginal colour flow imaging in assessment of ovarian tumor neovascularization / W. Sawicki [et al.] // *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997. Vol. 18, № 5. P. 407 – 409.

89. *Sfakianos, G. P.* The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study / G. P. Sfakianos [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2009. Vol. 114, № 3. P. 424 – 426.

90. *Shen, N.* Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer / N. Shen [et al.] // *Scand J Work Environ Health.* 1998. Vol. 24, № 3. P. 175 – 182.

91. *Simpkins, F.* Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening / F. Simpkins, J. L. Belinson, P. G. Rose // *Gynecol Oncol.* 2007. Vol. 107, № 1. P. 118 – 123.

92. *Takakura, M.* Intraperitoneal administration of telomerase-specific oncolytic adenovirus sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin and affects survival in a xenograft model with peritoneal dissemination / M. Takakura [et al.] // *Cancer Gene Ther.* 2009.

93. *Takeuchi, Y.* Intracellular target for photosensitization in cancer antiangiogenic photodynamic therapy mediated by polycation liposome / Y. Takeuchi [et al.] // *J Control Release.* 2004. Vol. 97, № 2. P. 231 – 240.

94. *Tao, X.* Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors / X. Tao [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2009. Vol. 114, №

3. P. 431 – 436.

95. *Tarone, R. E.* Age-period-cohort analyses of breast-, ovarian-, endometrial- and cervical-cancer mortality rates for Caucasian women in the USA / R. E. Tarone, K. C. Chu // *J Epidemiol Biostat.* 2000. Vol. 5, № 4. P. 221 – 231.

96. *Tortolero-Luna, G.* The epidemiology of ovarian cancer / G., Tortolero-Luna M. F. Mitchell // *J Cell Biochem Suppl.* 1995. Vol. 23. P. 200 – 207.

97. *Tuo, Q. H.* Critical role of angiopoietins/Tie-2 in hyperglycemic exacerbation of myocardial infarction and impaired angiogenesis / Q. H. Tuo [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008. Vol. 294, № 6. P. H2547 – 2557.

98. *Veiga Ferreira, R.* Metabolic programming of ovarian angiogenesis and folliculogenesis by maternal malnutrition during lactation / R. Veiga Ferreira [et al.] // *Fertil Steril.* 2009.

99. *Vermeulen, P. B.* Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours / P. B. Vermeulen [et al.] // *Eur J Cancer.* 2002. Vol. 38, № 12. P. 1564 – 1579.

100. *Vlahos, N. F.* Effect of pentoxifylline on vascular endothelial growth factor and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model / N. F. Vlahos [et al.] // *Fertil Steril.* 2009.

101. *Weyn, B.* Determination of tumour prognosis based on angiogenesis-related vascular patterns measured by fractal and syntactic structure analysis / B. Weyn [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004. Vol. 16, № 4. P. 307 – 316.

102. *Winnik, S.* HoxB5 induces endothelial sprouting in vitro and modifies intussusceptive angiogenesis in vivo involving angiopoietin-2 / S. Winnik [et al.] // *Cardiovasc Res.* 2009. Vol. 83, № 3. P. 558 – 565.

103. *Wright, J. D.* A multi-institutional evaluation of factors predictive of toxicity and efficacy of bevacizumab for recurrent ovarian cancer / J. D. Wright [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* 2008. Vol. 18, № 3. P. 400 – 406.

104. *Yao, Y.* Endoglin (CD105) expression in angiogenesis of primary hepatocellular carcinomas: analysis using tissue microarrays and comparisons with CD34 and VEGF / Y. Yao [et al.] // *Ann Clin Lab Sci.* 2007. Vol. 37, № 1. P. 39 – 48.

105. *Yin, H.* Effect of traditional Chinese medicine Shu-mai-tang on angiogenesis, arteriogenesis and cardiac function in rats with myocardial ischemia / H. Yin [et al.] // *Phytother Res.* 2009. Vol. 23, № 1. P. 92 – 98.

106. *Yokoyama, Y.* Endostatin binding to ovarian cancer cells inhibits peritoneal attachment and dissemination / Y. Yokoyama, G. Sedgewick, S. Ramakrishnan // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67, № 22. P. 10813 – 10822.

107. *Zhang, D.* MR imaging of tumor angiogenesis using sterically stabilized Gd-DTPA liposomes targeted to CD105 / D. Zhang [et al.] // *Eur J Radiol.* 2009. Vol. 70, № 1. P. 180 – 189.

108. *Geissler E.* [Lysogeny and viral cancerogenesis] // *Arch Geschwulstforsch.* 1967. Vol. 29, № 4. P. 355 – 372.

109. *Mantur, M.* Cell adhesion molecules and their participation in the process of inflammation and cancerogenesis / M. Mantur, J. Wojszel // *Pol Merkuri Lekarski.* 2008. Vol. 24, № 140. P. 177 – 180.

110. *Nowak, M.* Ovarian cancer. I. Epidemiology, symptoms, FIGO staging / M. Nowak [et al.] // *Ginekolog Pol.* 2000. Vol. 71, № 9. P. 1179 – 1183.

111. *Sieminska, L.* Adipose tissue. Pathophysiology, distribution, sex differences and the role in inflammation and cancerogenesis / L. Sieminska [et al.] // *Endokrynol Pol.* 2007. Vol. 58, № 4. P. 330 – 342.

112. *Leme, M. B.* Assessment of angiogenesis expression and its relationship with prognosis of colorectal cancer by conventional and computer-assisted histopathological image analysis / M. B. Leme [et al.] // *Acta Cir Bras.* 2006. Vol. 21, № 6. P. 392 – 397.

113. *Alibek, K. V.* Viral cancerogenesis: current point of view / K. Alibek [et al.] // *Lik Sprava.* 2007. № 5 – 6. P. 3 – 25.

114. *Podil'Chak, M.* Cancerogenesis and chronic inflammation / M. Podil'Chak // *Acta Biol Med Ger.* 1962. Vol. 8. P. 559 – 572.

115. *Hudym-Levkovich, K. A.* Cytological characteristics of mouse lymphatic nodes in viral cancerogenesis / K. A. Hudym-Levkovich [et al.] // *Mikrobiol Zh.* 1976. Vol. 38, № 6. P. 722 – 726.

Поступила 22.05.2012 г.