

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616.432-006.55-06:616-005.1]-07

Махкамов К.Э., Азизов М.М., Вerveкина Т.А., Нишонов Д.А.

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА, ОСЛОЖНЕННЫМИ ПИТУИТАРНОЙ АПОПЛЕКСИЕЙ

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 100115, г. Ташкент, Узбекистан

Цель. Несмотря на то что гипофизарная аденома – относительно доброкачественная опухоль, иногда течение заболевания осложняется интратуморальным кровоизлиянием. В мировой литературе имеются единичные данные о молекулярном механизме кровоизлияния в аденомах гипофиза. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет важную роль в ангиогенезе и проницаемости эндотелия в различных опухолях головного мозга. Проведен анализ взаимосвязи между питuitарной апоплексией и экспрессией VEGF при аденомах гипофиза.

Материал и методы. Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии молекулярно-биологического маркера VEGF проведено с использованием моноклональных антител методом полуколичественного анализа у 30 больных с аденомой гипофиза. При клиническом исследовании изучены возрастные данные, пол, гормональная активность и данные рентгенологического исследования. Проведен статистический анализ взаимосвязи между клинико-диагностическими данными и экспрессией VEGF.

Результаты. Гормонально активные опухоли выявлены в 12 (40%) случаях, интратуморальное кровоизлияние в 16 (53,3%), аденомы с кистозным компонентом в 7 (23,3%) и инвазия в кавернозный синус – в 22 (73,3%) случаях. Экспрессия VEGF наблюдалась в 11 случаях (36,6%). На основании проведенного анализа выявлено, что выраженность экспрессии VEGF тесно взаимосвязана с питuitарной апоплексией (ПА) при аденомах гипофиза ($p < 0,001$). Однако статистической достоверной взаимосвязи между VEGF и возрастом, полом, размером опухоли, гормональной активностью, наличием кистозного компонента, инвазивным ростом опухоли не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Выявлено, что иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии молекулярно-биологического маркера VEGF может быть использовано в оценке прогноза заболевания или выделения группы риска с высокой степенью вероятности развития питuitарной апоплексии и рецидива опухолевого роста.

Ключевые слова: ангиогенез; питuitарная апоплексия; аденома гипофиза; фактор роста эндотелия сосудов.

Для цитирования: Махкамов К.Э., Азизов М.М., Вerveкина Т.А., Нишонов Д.А. Анализ взаимосвязи фактора роста эндотелия сосудов с аденомами гипофиза, осложненными питuitарной апоплексией. Российский онкологический журнал. 2017; 22 (3): 131–135. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-131-135>

Для корреспонденции: Азизов Миралим Мирабидович, старший научный сотрудник отдела нейрохирургии. E-mail: alimazizov1979@gmail.com.

Makhkamov K.E., Azizov M.M., Vervekina T.A., Nishonov D.A.

ANALYSIS OF THE INTERRELATION OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR WITH PITUITARY ADENOMAS COMPLICATED BY PITUITARY APOPLEXY

Republican Research Centre of Emergency Medicine, Tashkent, 100115, Republic of Uzbekistan

Aim. Despite the fact that the pituitary adenoma is a relatively benign tumor, sometimes the course of the disease is complicated by intramedullary hemorrhage. In the world literature there are single data on the molecular mechanism of hemorrhage in the adenomas of the pituitary gland. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in angiogenesis and permeability of the endothelium in various brain tumors. There was made an analysis of the relationship between pituitary apoplexy and VEGF expression in pituitary adenomas.

Material and methods. Immunohistochemical investigation of the level of expression of the molecular-biological marker – VEGF was performed with the use of monoclonal antibodies with the method of semiquantitative analysis in 30 pituitary adenoma patients. In the clinical study data about the age, gender, hormonal activity and X-ray study were studied. There was executed a statistical analysis of the relationship between clinical diagnostic data and VEGF expression.

Results. Hormonal active tumors were detected in 12 (40%) cases, intratumoral hemorrhage – in 16 (53.3%), adenomas with cystic component – in 7 (23.3%) and invasion of cavernous sinus – in 22 (73.3%) of cases. Expression of VEGF was observed in 11 cases (36.6%). Based on the analysis the expression of VEGF was found to be closely related to pituitary apoplexy (PA) in pituitary adenomas ($p < 0.001$). However, there was no statistically significant relationship between VEGF and age, sex, tumor size, hormonal activity, cystic component presence, invasive tumor growth ($p > 0.05$).

Conclusion. It was found that immunohistochemical examination of the level of expression of a molecular biological marker VEGF can be used in the evaluation of the prognosis of the disease or the identification of a risk group with a high probability of the development of pituitary apoplexy and recurrence of tumor growth.

Key words: angiogenesis; pituitary apoplexy; adenoma of the pituitary gland; vascular endothelial growth factor.

For citation: Makhkamov K.E., Azizov M.M., Vervekina T.A., Nishonov D.A. Analysis of the interrelation of the vascular endothelial growth factor with pituitary adenomas complicated by pituitary apoplexy. Rossiiskii

onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology). 2017; 22 (3): 131–135. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-131-135>

For correspondence: Miralib M. Azizov, MD, Senior Researches of the Department of the Neurosurgery, Tashkent, 100115, Republic of Uzbekistan. E-mail: alimazizov1979@gmail.com.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 03 December 2016

Accepted 16 February 2017

Одной из наиболее важных биологических характеристик опухоли в прогнозе болезни считается оценка потенциала ее пролиферативной активности, инвазивной способности, ангиогенеза и апоптоза [1–4]. Неоангиогенез – сложный и тонко регулируемый процесс образования новых сосудов, связанный с активацией 82 генов, необходим для роста опухоли и развития метастазов [5]. В регуляции ангиогенеза тем или иным образом участвуют многие известные факторы роста и цитокины, однако важнейшим положительным регулятором ангиогенеза, бесспорно, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor) [6, 7]. Уникальность этого фактора заключается в том, что в отличие от всех других факторов роста VEGF является активным митогеном для микро- и макроvasкулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов. Фактор роста эндотелия сосудов – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза. Выработка VEGF может быть вызвана в клетках, которые не получают достаточного количества кислорода. Циркулирующий белок VEGF связывается с VEGF-рецептором на клетках эндотелия и активирует действие тирозинкиназы, запуская ангиогенез; активация данных белков происходит путем их трансфосфорилирования. Опухоли, способные экспрессировать VEGF, могут расти и метастазировать [8]. В семейство VEGF входят её 5 изо-форм: VEGF-A, плацентарный фактор роста (PGF) и белки VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, с различным молекулярным размером и биологической активностью [9]. VEGF характеризуется ангиогенетической активностью и является одним из основных потенцирующих факторов, отвечающих за проницаемость сосудов [10, 11]. Недавние исследования установили, что VEGF увеличил веноулярную и капиллярную проходимость, вызывая и поддерживая процесс фенестрации в сосудистом эндотелии [12, 13]. Имеются публикации о VEGF-связанном интратуморальном кровоизлиянии при глиобластомах [14]. Экспрессия VEGF тесно взаимосвязана с прогрессивным ростом гипофизарной опухоли и выраженностью её васкуляризации. Несмотря на частую встречаемость внутриопухолевого кровоизлияния при аденомах гипофиза (АГ), роль VEGF в данной патологии не изучена [15–18].

В настоящей работе представлены данные ретроспективного анализа уровня экспрессии молекулярно-биологического маркера VEGF в АГ. Изучена взаимосвязь экспрессии VEGF с питuitарной апоплексией (ПА).

Материал и методы

В период с 2005 по 2016 г. в отделении нейрохирургии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) пролечены пациенты ($n = 251$) с различными клиническими формами гипотазарных опухолей. Хирургическое лечение осуществляли трансфеноидальным доступом. В данное исследование включены 30 пациентов с АГ, которым проведено иммуногистохимическое исследование с определением уровня экспрессии VEGF. Анализиро-

ваны возрастные данные, пол, гормональную активность опухоли и данные МРТ-исследований. На МРТ определены размеры опухоли, признаки инвазии АГ в кавернозный синус, ПА и наличие кистозного компонента. Дооперационное МРТ-исследование селлярной области проведено во всех случаях. Интратуморальное кровоизлияние было характерно гиперинтенсивный сигнал в T1-взвешенном режиме (T1WI) и гипоинтенсивный сигнал в T2-взвешенном режиме (T2WI), в то же время кистозный компонент визуализировался как гипоинтенсивный сигнал на T1WI и гиперинтенсивный сигнал на T2WI (рис. 1, см. 1-ю полосу вклейки; рис. 2, см. 2-ю полосу вклейки).

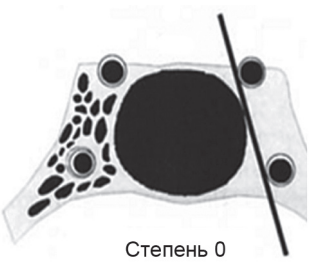
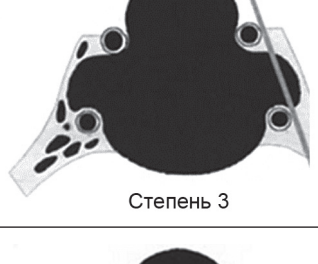
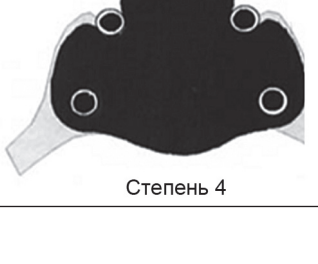
Диагноз у всех подтвержден интраоперационно и данными гистологического исследования удаленной опухоли. С целью определения степени инвазивного роста опухоли в кавернозный синус мы использовали классификацию Knosp–Steiner [19]. Латероселлярный рост АГ с прорастанием в кавернозный синус на МРТ выявляли при прорастании опухолевой ткани через медиальную стенку кавернозного синуса, в некоторых случаях охватывающий интракавернозную часть внутренней сонной артерии (ВСА) с тотальным прорастанием в кавернозный синус (степень 3, 4). (табл. 1).

Выявление антигенов в клетках с помощью иммуногистохимического анализа проводили в несколько этапов. В качестве фиксатора использован 10% раствор забуферного формальдегида. Исследуемые образцы заключали в парафиновые блоки. Перед проведением иммуногистохимической реакции на парафиновых срезах осуществляли их регидратацию; после резки на микротоме помещали на предметные стекла и высушивали. Затем срезы освобождали от парафина, на них проводили демаскирование антигенов, блокировали неспецифическое связывание белков и эндогенную пероксидазную активность и после этого – инкубацию с первичными антителами. Исследование экспрессии молекулярно-биологического маркера VEGF проведено с использованием моноклональных антител (Dako Denmark A/S. Daniya Productionvej 42. Dako, DK-2600). При анализе иммуногистохимического окрашивания антителами VEGF цитоплазмы опухолевых клеток АГ использовали полуколичественный метод и оценивали по балльной системе: 0 баллов – отсутствие окрашивания; + (1 балл) – более 20% клеток со слабой интенсивностью окрашивания цитоплазмы; ++ (2 балла) – умеренное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток; +++ (3 балла) – интенсивное окрашивание; ++++ (4 балла) – интенсивное окрашивание цитоплазмы более чем 80% клеток (рис. 3, см. 2-ю полосу вклейки).

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6.0; t -критерий Стьюдента и критерий согласия Пирсона (χ^2) вычисляли по соответствующей формуле с использованием программы Microsoft Office Excel. Проведен сравнительный анализ экспрессии VEGF, размеров опухоли, наличия кистозных компонентов и инвазивного характера роста опухоли в кавернозный синус. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Классификация Knosp–Steiner, определяющая степень инвазивного роста АГ в кавернозный синус

	Степень 0. Опухоль прилегает к медиальной стенке кавернозного синуса, при этом не переходит за линию соединяющую медиальные стенки интра- и супраклиноидной части ВСА
	Степень 1. На коронарных срезах опухоль прорастает в медиальную стенку кавернозного синуса и доходит до линии, соединяющей середины диаметров интракавернозного и супраклиноидного сегментов ВСА
	Степень 2. Характеризуется распространением опухоли за линией, соединяющей середины диаметров интракавернозного и супраклиноидного сегментов ВСА. При этом не переходит за линию, соединяющую латеральные стенки интракавернозной и супраклиноидной части ВСА
	Степень 3. Опухоль распространяется за линией, соединяющей латеральные стенки интракавернозной и супраклиноидной части ВСА. Опухоль прорастает полость кавернозного синуса, но не прорастает в ВСА
	Степень 4. Тотальное прорастание опухоли в кавернозный синус и ВСА. Контуры кавернозного синуса деформированы и увеличены

Результаты

В настоящем исследовании приняли участие 17 (56,6%) мужчин и 13 (43,4%) женщин; средний возраст 36,5 года (от 18 до 60 лет). В 6 случаях выявлены пролактинсекретирующие АГ, в 4 – соматотропиномы и в 2 – АКТГ секретирующие АГ. У 18 пациентов выявлены гормонально неактивные АГ. В 11 (36,6%)

случаях экспрессия VEGF в иммуногистохимической реакции была положительной, в 19 (63,4 %) случаях – отрицательной (табл. 2).

Средний размер опухоли составил $22,2 \pm 13,1$ мм. В 25 (83,4%) случаях выявлены макроаденомы (≥ 10 мм), в 5 случаях (16,6%) – микроаденомы (< 10 мм). Кистозный компонент отмечен в 7 (23,4%) случаях, внутриопухолевое кровоизлияние – в 16 (53,4%) случаях. Степень инвазии АГ в кавернозный синус определяли согласно классификации Knosp–Steiner: степень 0 в 12 случаях, степень 1 в 6 случаях, степень 2 в 7 случаях, степень 3 в 2 случаях и степень 4 в 3 случаях (табл. 3).

Средний возраст больных с VEGF позитивной реакцией составил 42,4 года, с VEGF-отрицательной реакцией – 38,2 года. В 58% у мужчин и 42% у женщин имела место положительная экспрессия VEGF. В 49 и 51% соответственно экспрессия VEGF была отрицательной. Таким образом, статистически достоверной корреляции между экспрессией VEGF и возрастно-половыми данными не выявлено ($p = 0,073$) (рис. 4 а, б, см. 2-ю полосу вклейки).

Такие же результаты отмечены у больных с позитивной реакцией VEGF, где средний размер опухоли составил $22,4 \pm 16,8$ мм, и в группе больных с отрицательной VEGF реакцией, где возрастной показатель составил $21,7 \pm 10,2$. Статистически достоверной корреляции между экспрессией VEGF и размерами опухоли не выявлено ($p = 0,095$) (рис. 5).

У 12 (40%) пациентов отмечены различные гормонально активные АГ, в 18 (60%) случаях диагностирована гормонально неактивная форма. Положительная реакция VEGF выявлена у 42% пациентов с гормонально активными АГ и у 58% – с гормонально неактивными АГ. Экспрессия VEGF была отрицательной в 35% гормонально активных и 65% гормонально неактивных АГ. При этом статистически значимой взаимосвязи между экспрессией VEGF и гормональной активностью не выявлено ($p = 0,052$) (рис. 6, а, см. 3-ю полосу вклейки).

В исследуемой группе выявлены 16 (53,3%) больных с АГ, осложненной интратуморальным кровоизлиянием. Отрицательные результаты экспрессии VEGF в

Таблица 2

Клинические данные больных исследуемой группы

Характеристика пациентов	n
Общее количество пациентов	30
Возраст, лет	$36,5 \pm 16,4$
Пол (мужчины/женщины)	17 : 13 (56,6 : 43,3%)
Гормонально активные АГ	12 (40%)
ПРЛ	6
СТГ	4
АКТГ	2
Гормонально неактивные АГ	18 (60%)
Экспрессия VEGF	
Положительная	11 (36,6%)
Отрицательная	19 (63,4%)

Примечание. СТГ – соматотропный гормон; ПРЛ – пролактин; АКТГ – адренокортикотропный гормон; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Таблица 3

Данные МРТ исследуемой группы больных

Характеристика пациентов	n
Средний размер опухоли, мм	22,2 ± 13,1
Макроаденома (≥10 мм)	25 (83,4%)
Микроаденома (< 10 мм)	5 (16,6%)
Кистозный компонент	
Выявлен	7 (23,4%)
Не выявлен	23 (76,6%)
Интрамуральное кровоизлияние	
Выявлено	16 (53,4%)
Не выявлено	14 (46,6%)
Инвазия в кавернозный синус	
Степень 0	12 (40%)
Степень 1	6 (20%)
Степень 2	7 (23,3%)
Степень 3	2 (6,6%)
Степень 4	3 (10%)

основном отмечены в АГ без ПА (87%). В то же время положительная экспрессия VEGF выявлена в группе больных с ПА (57%) и в группе без ПА (43%). Таким образом, выявлена тесная корреляция между экспрессией VEGF и интрамуральным кровоизлиянием при АГ ($p < 0,001$) (рис. 6, б, см. 3-ю полосу вклейки).

В 7 (23,4%) случаях выявлены кистозные АГ. Положительная экспрессия VEGF отмечена у 28% больных с кистозными АГ и в 72% в АГ без кистозного компонента. Экспрессия VEGF не выявлена у 12% пациентов с кистозной АГ и у 88% – без кистозного компонента. Статистически достоверной взаимосвязи между кистозными АГ и VEGF не выявлено ($p = 0,193$) (рис. 6, в, см. 3-ю полосу вклейки).

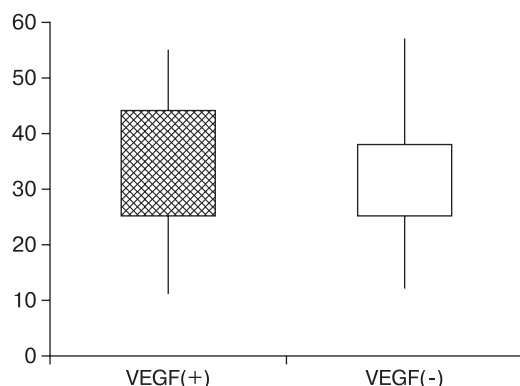


Рис. 5. Экспрессия VEGF и размеры опухоли. Средний размер опухоли в группе больных с положительной и отрицательной VEGF-реакцией составил $22,4 \pm 16,8$ и $21,7 \pm 10,2$ мм соответственно ($p = 0,096$).

Степень инвазии аденом гипофиза в полость кавернозного синуса в исследуемой группе определялась согласно классификации Knosp–Steiner: степень 0 в 12 случаях, инвазия в полость синуса степень 1 в 6 случаях, степень 2 в 7 случаях, степень 3 в 2 случаях, и степень 4 в 3 случаях (см. табл. 1). В 18 (60%) случаях выявлены признаки инвазивного роста в кавернозный синус. Положительная экспрессия VEGF отмечена у 52% больных с инвазивным ростом и у 48% в группе больных с неинвазивным ростом. Экспрессия VEGF была отрицательной в группах пациентов с инвазивным и неинвазивным ростом в 31 и 69% соответственно. Статистически достоверной взаимосвязи между VEGF и инвазивным ростом не выявлено ($p = 0,903$) (рис. 6, г, см. 3-ю полосу вклейки).

Обсуждение

Как известно, VEGF – один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами и активируя их. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию [1, 15, 20, 21].

По данным мировой литературы, встречаемость ПА варьирует от 9,6 до 46% [8, 11]. В исследуемой группе больных признаки ПА по типу интрамурального кровоизлияния выявлены в 16 (60%) случаях. Несмотря на то что ПА встречается в большинстве случаев АГ, потенциальная роль VEGF в её развитии изучена недостаточно. Впервые К. Arita и соавт. провели научное исследование, в котором выявлена тесная взаимосвязь между VEGF и интрамуральным кровоизлиянием при АГ [8]. В противоположность заключениям данного исследования некоторые авторы отрицают это предположение [6, 11]. Проведённая нами работа дала положительные результаты: выявлена взаимосвязь между экспрессией VEGF и развитием интрамурального кровоизлияния при АГ. Но сопоставление с возрастными данными, кистозными и инвазивными формами АГ показало отсутствие их корреляции с VEGF.

В некоторых исследованиях отмечено, что экспрессия VEGF не коррелирует с гормональной активностью и объемом опухоли, но имеется взаимосвязь VEGF с пролиферативной активностью опухоли [2]. Кроме этого, авторы отметили, что пролиферативная активность и объем опухоли служат факторами, предопределяющими инвазивный рост АГ в кавернозный синус. Несмотря на то что экспрессия VEGF напрямую не влияет на инвазивность АГ, он может играть роль в активации агрессивного роста. Указанные предположения авторов основываются только на результатах исследования СТГ-секретирующих АГ.

Несмотря на то что в многочисленных публикациях авторы неоднократно ссылаются на классификацию Knosp–Steiner, по нашему мнению, она не может исключить микроинвазию АГ в окружающие структуры, в частности в кавернозный синус, хотя и является неотъемлемым условием планирования хирургического вмешательства и предопределения возможных интра- и послеоперационных осложнений.

Заклучение

Проведенное нами исследование направлено на изучение экспрессии VEGF методом иммуногистохимического анализа с полуквантитативным анализом окрашенных материалов. Результаты показали, что выраженность экспрессии VEGF влияет на развитие интратуморального кровоизлияния. VEGF является новой мишенью для дальнейшего изучения, цель которого – профилактика развития осложнений и предопределение возможности активизации и рецидивного роста опухоли при АГ. Проведенное исследование показывает необходимость изучения молекулярных механизмов интратуморального кровоизлияния с учётом роли VEGF в развитии данного осложнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. *Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: Учебное пособие*. М.: РУДН, 2008.
2. Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.* 1995; 36(2): 127–37.
3. Kurihara N., Takahashi S., Higano S., Ikeda H., Mugikura S., Singh L.N. et al. Hemorrhage in pituitary adenoma: correlation of MR imaging with operative findings. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 971–6.
4. Connolly D.T. Vascular permeability factor a unique regulator of blood vessel function. *J. Cell Biochem.* 1991; 47: 219–23.
5. Yamada S., Takada K. Angiogenesis in pituitary adenomas. *Microsc. Res. Tech.* 2003; 60: 236–43.
6. Ke L.D., Shi Y.X., Yung W.K. VEGF, VEGF over expression enhances tumorigenicity in U251 MG but not in NG-1 glioma cells. *Cancer Res.* 2002; 62: 1854–61.
7. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.О. Состояние показателей процессов апоптоза и ангиогенеза у больных с неактивными аденомами гипофиза. *Международный эндокринологический журнал*. 2015; [6(70)]: 28–9.
8. Mendiola M., Barriuso J., Redondo A. et al. Angiogenesis-related gene expression profile with independent prognostic value in advanced ovarian carcinoma. *PLoS One*. 2008; 3: 4051.
9. Jung S., Moon K.S., Jung T.Y., Kim I.Y., Lee Y.H., Rhu H.H. et al. Possible pathophysiological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMPs) in metastatic brain tumor associated intracerebral hemorrhage. *J. Neurooncol.* 2006; 76: 257–63.
10. Arita K., Kurisu K., Tominaga A., Sugiyama K., Eguchi K., Hama S. et al. Relationship between intratumoral hemorrhage and over expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in pituitary adenoma. *Hiroshima J. Med.Sci.* 2004; 53: 23–7.
11. Fukui S., Otani N., Nawashiro H., Yano A., Nomura N., Tokumaru A.M. et al. The association of the expression of vascular endothelial growth factor with the cystic component and haemorrhage in pituitary adenoma. *J. Clin. Neurosci.* 2003; 10: 320–4.
12. Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999; 13: 9–22.
13. Карамышева А.Ф. Механизмы ангиогенеза. *Биохимия*. 2008; 73(7): 935–48.
14. Niveiro M., Aranda F.I., Peiro G., Alenda C., Pico A. Immunohistochemical analysis of tumor angiogenic factors in human pituitary adenomas. *Hum. Pathol.* 2005; 36: 1090–5.
15. Adams J., Carder P.J., Downey S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res.* 2000; 60(11): 2898–905.
16. Kim J.H., Chung Y.G., Lee H.K., Lee K.C., Suh J.K. Evaluation of cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor for the brain tumor. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2003; 33: 121–5.
17. Cheng S.Y., Nagane M., Huang H.S., Cavenee W.K. Intracerebral tumor-associated hemorrhage caused by over expression of the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94: 12081–7.
18. George L. Kumar, Lars Rudbeck. *Иммуногистохимические методы: руководство*. DAKO / Пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. М., 2011.
19. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C.: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993; 33: 610–8.
20. Bircocci A., Candiloro A., Mottotese M. et al. Bcl-2 overexpression and hypoxia synergistically act to modulate vascular endothelial growth factor expression and in vivo angiogenesis in a breast carcinoma line. *FASEB J.* 2000; 14(5): 652–60.
21. Esser S., Wolburg K., Wolberg H., Breier G., Kurzchalia T., Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J. Cell Biol.* 1998; 140(6): 947–59.

REFERENCES

1. Babichenko I.I., Kovyazin V.A. *New methods of Immunohistochemical Diagnostics of Tumor Growth: a Tutorial Guide*. Moscow: RUDN; 2008. (in Russian)
2. Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.* 1995; 36(2): 127–37.
3. Kurihara N., Takahashi S., Higano S., Ikeda H., Mugikura S., Singh L.N. et al. Hemorrhage in pituitary adenoma: correlation of MR imaging with operative findings. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 971–6.
4. Connolly D.T. Vascular permeability factor a unique regulator of blood vessel function. *J. Cell Biochem.* 1991; 47: 219–23.
5. Yamada S., Takada K. Angiogenesis in pituitary adenomas. *Microsc. Res. Tech.* 2003; 60: 236–43.
6. Ke L.D., Shi Y.X., Yung W.K. VEGF, VEGF over expression enhances tumorigenicity in U251 MG but not in NG-1 glioma cells. *Cancer Res.* 2002; 62: 1854–61.
7. Kholova D.Sh., Khalimova Z.Yu., Urmanova Yu.M., Alieva D.A., Alimukhamedova G.O. The status indicators of the processes of apoptosis and angiogenesis in patients with inactive pituitary adenomas. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal*. 2015; [6(70)]: 28–9. (in Russian)
8. Mendiola M., Barriuso J., Redondo A. et al. Angiogenesis-related gene expression profile with independent prognostic value in advanced ovarian carcinoma. *PLoS One*. 2008; 3: 4051.
9. Jung S., Moon K.S., Jung T.Y., Kim I.Y., Lee Y.H., Rhu H.H. et al. Possible pathophysiological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMPs) in metastatic brain tumor associated intracerebral hemorrhage. *J. Neurooncol.* 2006; 76: 257–63.
10. Arita K., Kurisu K., Tominaga A., Sugiyama K., Eguchi K., Hama S. et al. Relationship between intratumoral hemorrhage and over expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in pituitary adenoma. *Hiroshima J. Med.Sci.* 2004; 53: 23–7.
11. Fukui S., Otani N., Nawashiro H., Yano A., Nomura N., Tokumaru A.M. et al. The association of the expression of vascular endothelial growth factor with the cystic component and haemorrhage in pituitary adenoma. *J. Clin. Neurosci.* 2003; 10: 320–4.
12. Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999; 13: 9–22.
13. Karamysheva A.F. Mechanisms of angiogenesis. *Biokhimiya*. 2008; 73(7): 935–48.
14. Niveiro M., Aranda F.I., Peiro G., Alenda C., Pico A. Immunohistochemical analysis of tumor angiogenic factors in human pituitary adenomas. *Hum. Pathol.* 2005; 36: 1090–5.
15. Adams J., Carder P.J., Downey S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res.* 2000; 60(11): 2898–905.
16. Kim J.H., Chung Y.G., Lee H.K., Lee K.C., Suh J.K.: Evaluation of cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor for the brain tumor. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2003; 33: 121–5.
17. Cheng S.Y., Nagane M., Huang H.S., Cavenee W.K. Intracerebral tumor-associated hemorrhage caused by over expression of the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94: 12081–7.
18. George L. Kumar, Lars Rudbeck. *Иммуногистохимические методы: руководство*. DAKO / Пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. М., 2011.
19. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C.: Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993; 33: 610–8.
20. Bircocci A., Candiloro A., Mottotese M. et al. Bcl-2 overexpression and hypoxia synergistically act to modulate vascular endothelial growth factor expression and in vivo angiogenesis in a breast carcinoma line. *FASEB J.* 2000; 14(5): 652–60.
21. Esser S., Wolburg K., Wolberg H., Breier G., Kurzchalia T., Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J. Cell Biol.* 1998; 140(6): 947–59.

Поступила 03.12.16
Принята к печати 16.02.17

К ст. А.В. Сидорова

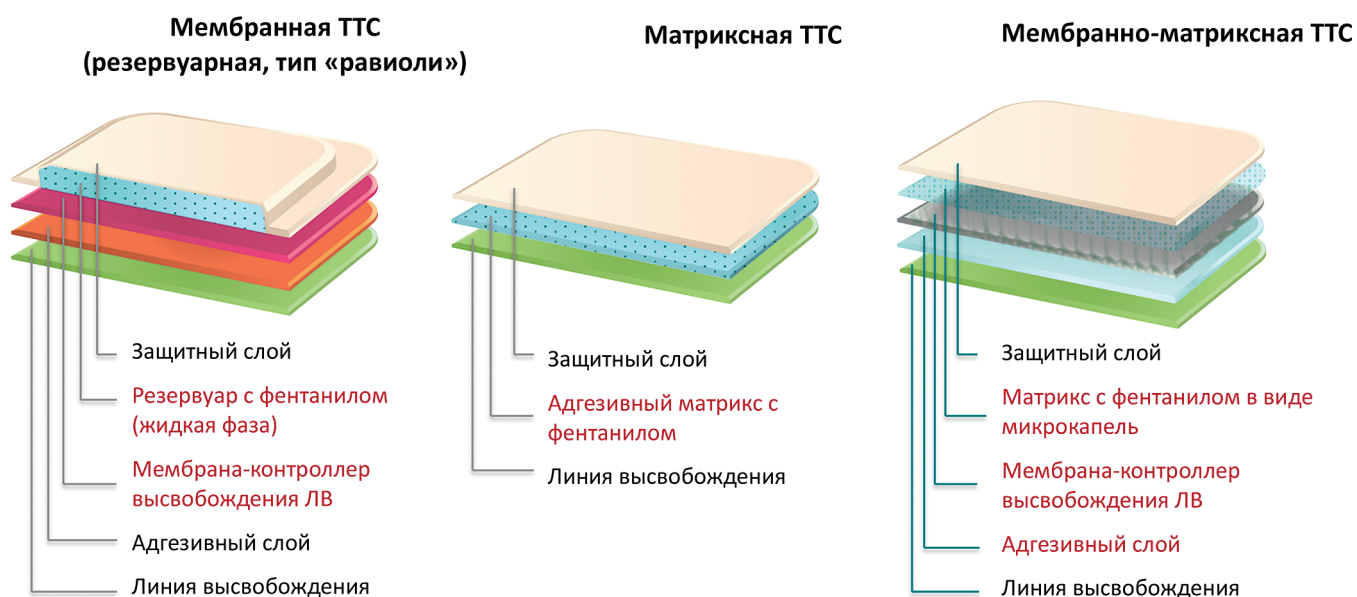


Рис. 1. Принципиальная схема устройства трансдермальных терапевтических систем (ТТС) фентанила [адапт. из 27].
ЛВ – лекарственное вещество.

К ст. К.Э. Махкамова и соавт.

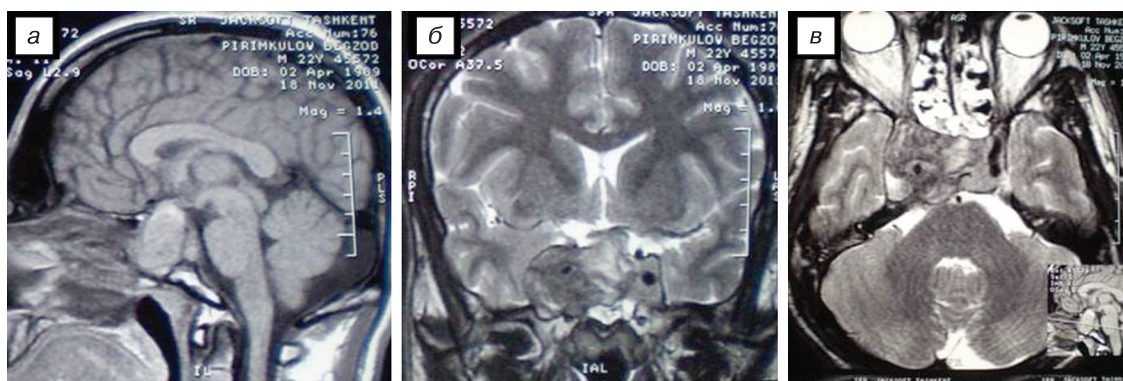


Рис. 1. МРТ-картина интратуморального кровоизлияния в АГ.
а – гиперинтенсивный сигнал на сагитальном Т1-режиме; б, в – гипоинтенсивный сигнал на коронарном и аксиальном Т2-режиме.

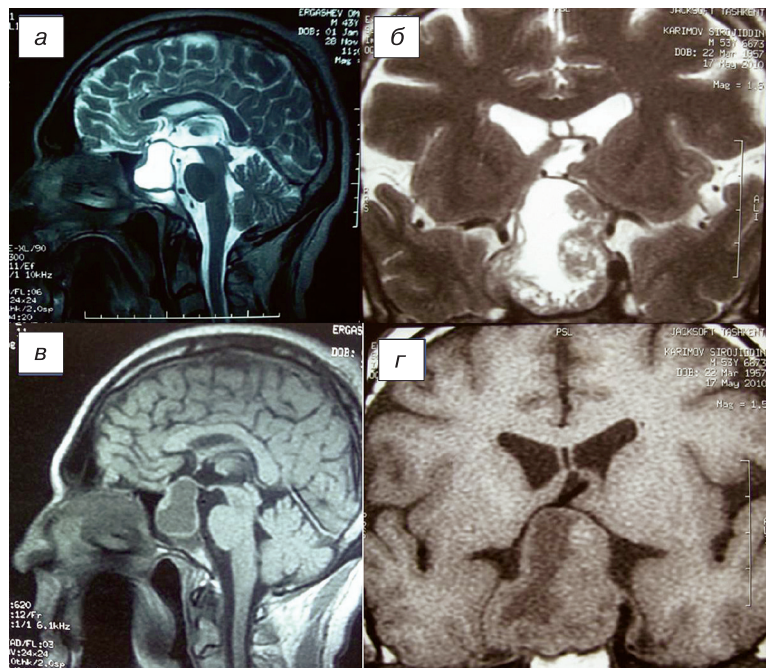


Рис. 2. МРТ картина кистозной АГ.
а, б – гиперинтенсивный сигнал на сагиттальной и коронарной проекции в Т2-режиме; в, г – гипоинтенсивный сигнал в Т1-режиме.

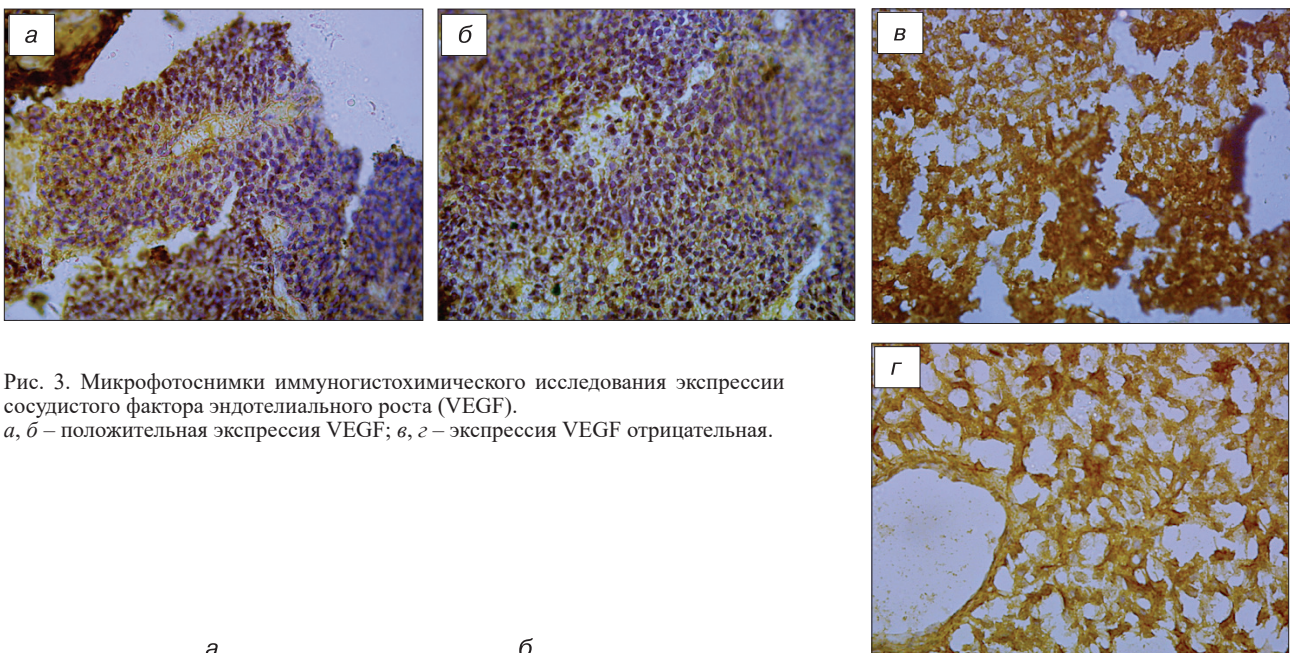


Рис. 3. Микрофотоснимки иммуногистохимического исследования экспрессии сосудистого фактора эндотелиального роста (VEGF).
а, б – положительная экспрессия VEGF; в, г – экспрессия VEGF отрицательная.

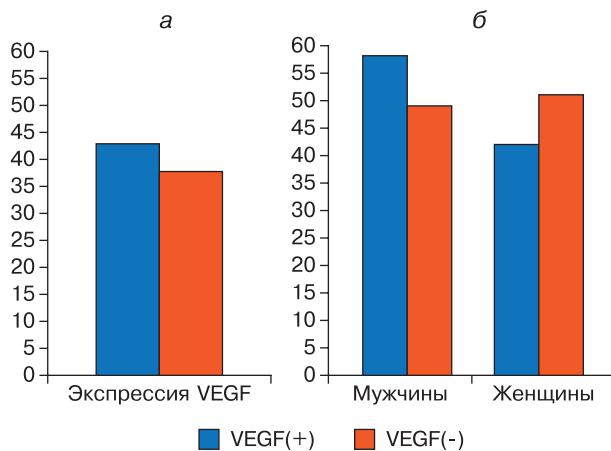


Рис. 4. Экспрессия VEGF и возрастные показатели. Средний возраст больных с позитивной и отрицательной VEGF-реакцией составил 52,8 и 43,2 года соответственно ($p = 0,071$) (а). Экспрессия VEGF и пол больных. Здесь также существенной взаимосвязи между данными параметрами не выявлено ($p = 0,348$) (б).

К ст. К.Э. Махкамова и соавт.

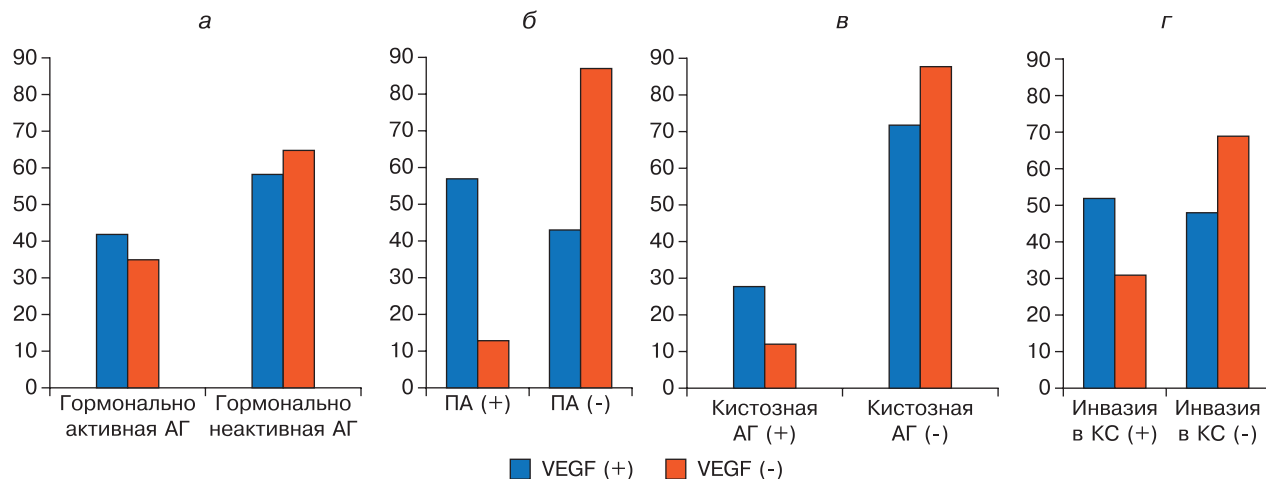
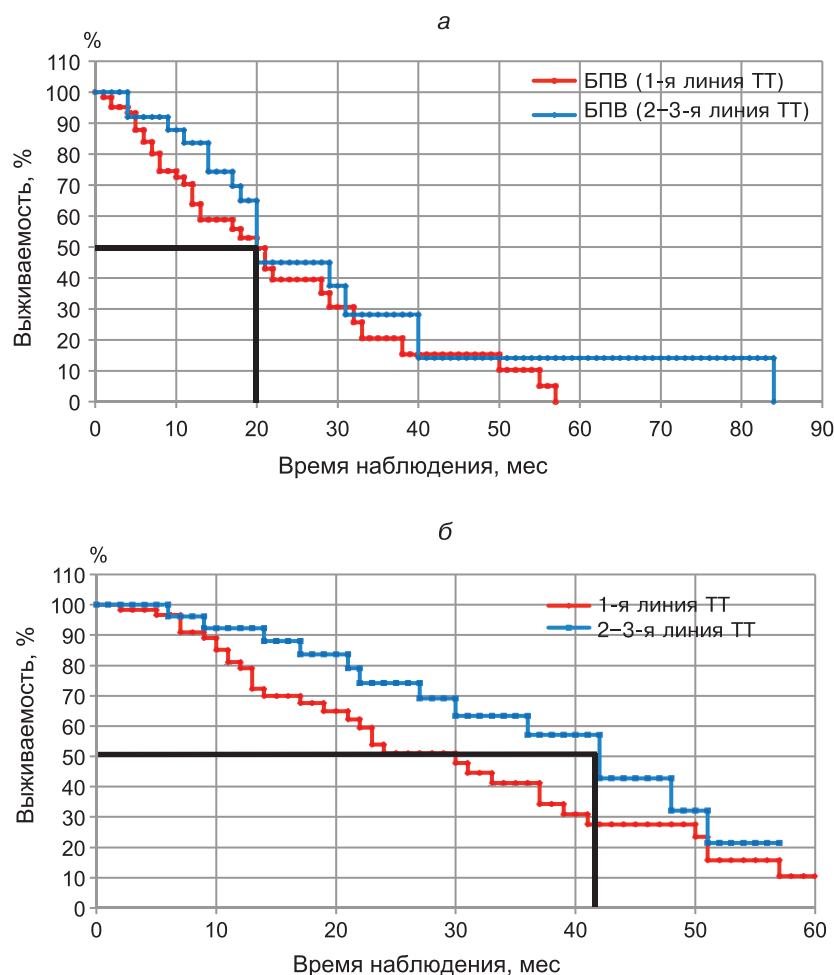


Рис. 6. Экспрессия VEGF и гормональная активность АГ. Статистически значимой взаимосвязи между экспрессией VEGF и гормональной активностью не выявлено ($p = 0,052$) (а). Экспрессия VEGF и интратуморальное кровоизлияние. Выявлена тесная корреляция между экспрессией VEGF и интратуморальным кровоизлиянием при АГ ($p < 0,001$) (б). Экспрессия VEGF и АГ с кистозным компонентом. Статистически достоверной взаимосвязи между кистообразованием в АГ и VEGF не выявлено ($p = 0,193$) (в). Статистически достоверной взаимосвязи VEGF с инвазивным ростом в кавернозный синус не отмечено ($p = 0,903$). КС – кавернозный синус (з).

К ст. Г.Н. Алексеевой и соавт.



а – безпрогрессивная выживаемость пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от количества линий таргетной терапии: 20 мес против 20 мес; критерий Гехана $z = 3,9$; поправка Йейтса $z = 3,89$; б – общая выживаемость пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от количества линий таргетной терапии: 30 мес против 42 мес; критерий Гехана $z = 4,79$; $p = 0,001$; поправка Йейтса $z = 4,78$; $p = 0,001$; БПВ – безпрогрессивная выживаемость; ТТ – таргетная терапия.