

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР)

О. В. Воробьева — ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, кафедра общей и клинической патологии с курсом судебной медицины, доцент, кандидат медицинских наук; **Г. С. Терентюк** — ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, кафедра биофизики ФНП, профессор, ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, НОЦ фундаментальной медицины и нанотехнологий НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, научный сотрудник, доктор биологических наук; **А. Б. Бучарская** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, НОЦ фундаментальной медицины и нанотехнологий НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, руководитель, кандидат биологических наук.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MAMMARY GLANDS CANCER IN HUMANS AND ANIMALS (REVIEW)

O. V. Vorobyeva — Chuvash State University n.a. I. N. Ulyanova, Department of General and Clinical Pathology with Course of Forensic Medicine, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **G. S. Terentyuk** — Saratov State University n.a. N. G. Chernyshevsky Department of Biophysics, FNP, Professor, Doctor of Biological Science; **A. B. Bucharskaya** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Scientific-Educational Centre of Fundamental Medicine and Nanotechnologies, Head of Department, Candidate of Biological Sciences.

Дата поступления — 10.04.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Воробьева О. В., Терентюк Г. С., Бучарская А. Б. Сравнительная характеристика рака молочной железы у человека и животных (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 706–711.

Обзор посвящен сравнительному анализу рецепторного статуса, иммунитета, ангиогенеза, метастатического профиля экспрессии РМЖ у человека и животных. Ангиогенез был оценен количественно и иммуногистохимически через плотность микрососудов с помощью Claudin-5 (CLDN-5) как маркер сосудистого эндотелия в опухолях молочной железы у собак.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторный статус, генная экспрессия, ангиогенез.

Vorobyova O. V., Terentyuk G. S., Bucharskaya A. B. Comparative characteristics of mammary glands cancer in humans and animals (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, Iss. 3. P. 706–711.

This review is devoted to a comparative analysis of receptor status, immunity, angiogenesis, metastatic mammal glands cancer expression profiling in humans and animals. Angiogenesis has been assessed by quantitative and immunohistochemical characteristics by means of evaluation of microvascular density (MVD) using Claudin-5 (CLDN-5) as a marker of vascular endothelium in tumors of mammary glands in dogs.

Key words: mammary glands cancer, hormone receptor status, gene expression, angiogenesis.

Рак молочной железы в сравнительной онкологии. Рак молочной железы (РМЖ) является самым частым опухолевым заболеванием у женщин. Из 10 млн новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10% приходится на молочную железу [1]. У животных опухоли молочной железы составляют 50% всей онкологии, причем 25% — злокачественные. Вместе с тем борьба с раком затруднена, поскольку заболевание связано с перерождением собственных клеток, механизм которого пока далек от окончательного понимания [2]. В этой связи проблема изучения злокачественных новообразований остается актуальной и в наши дни. Более полное понимание этиологии и патогенеза позволяет разрабатывать новые методы лечения и реабилитации больных [3]. Данный обзор посвящен сравнительному анализу рецепторного статуса, иммунитета, неоангиогенеза, метастатического профиля экспрессии РМЖ у человека и животных. Аналитические работы, посвященные сравнительному аспекту онкологической заболеваемости человека и животных, появились в конце 90-х годов прошлого и начале нынешнего века [4–7]. За последние годы наметилась отчетливая тенденция роста онкологической

заболеваемости мелких домашних животных [8]. По частоте онкологической патологии среди домашних животных лидируют собаки.

Эндокринные и иммунные факторы. Опухоли молочных желез у собак, как и у человека, являются гормонально зависимыми [9]. Отмечено наличие рецепторов к эстрогенам в 50% случаев, рецепторов к прогестерону в 30% и рецепторов к андрогенам в 20% случаев РМЖ у собак [10]. Эти рецепторы имеются также примерно в 70% случаев доброкачественных новообразований молочных желез [11]. Сходство механизмов патогенеза РМЖ у животных и человека заключается в важной роли эндокринно-обменных нарушений и генетической предрасположенности [12]. Различия обусловлены не только своеобразными для этой патологии механизмами эндокринно-метаболических нарушений, но и неодинаковой частотой гормонозависимых и автономных вариантов. С этой точки зрения более всего отвечает критериям гормональной зависимости РМЖ, тогда как при других видах гормонально зависимых опухолей, например, при раке яичника, отличающимся исключительным гистогенетическим разнообразием, высокая частота автономных форм может служить одним из объяснений агрессивности этого заболевания. Гормональная зависимость предполагает меньшую автономность опухолей и возможность эндокринной коррекции [11].

Ответственный автор — Терентюк Георгий Сергеевич.
Адрес: 410600, г. Саратов, ул. Мирный п-к, 17, кв. 128.
Тел.: +79272261302.
E-mail: vetklinika@front.ru

Исследованиями З.Г. Кадагидзе (2003) [13], W.J. Dodds (2002) [14] и других авторов доказано, что фоном для развития онкологической патологии у домашних животных любой локализации, также как и у человека, является наличие состояния вторичного иммунодефицита, которое по мере прогрессирования заболевания усугубляется. Со стороны иммунной системы при этом изменяются механизмы контроля над процессами клеточной пролиферации и дифференцировки клеток из-за активного подавления ее функций. Малигнизированные клетки перестают распознаваться иммунокомпетентными клетками больного организма и приобретают способность к бесконтрольному размножению, инвазии и метастазированию [15–17]. Процессы метаболизма у собак протекают на более высоком уровне, чем у человека, поэтому количественные и качественные неопластические процессы у них развиваются очень быстро.

Роль неоангиогенеза в патофизиологии рака молочной железы. Ангиогенез, или неоваскуляризация, представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором эндотелиальные клетки делятся и мигрируют из уже существующей сети сосудов, образуя новые капилляры, которые поддерживают дальнейший рост опухоли через кровоток [18, 19]. Очевидно, что ангиогенез необходим для роста опухоли и метастазов. Гипотеза относительно повышенного ангиогенеза заключается в следующем: поскольку в опухолях накапливаются мутации, некоторые клоны клеток новообразования проявляют ангиогенный фенотип [20]. Молекулярной основой ангиогенного перехода является увеличение стимуляторов ангиогенеза, уменьшение ингибиторов ангиогенеза или комбинация этих факторов [19], из чего следует, что терапевтическое ингибирование ангиогенеза назначением ингибиторов могло бы предотвратить рост клеток новообразования и метастазов [21]. Повышенная сосудистая плотность в пределах опухоли также вызывает большую вероятность инфильтрации сосудов злокачественными клетками, что приводит к распространению метастазов либо по кровеносным сосудам, либо по лимфатическим сосудам, что обусловлено развитием сосудистого русла [22]. Впервые была исследована плотность микрососудов с помощью (Claudins) CLDN-5 в ветеринарной медицине. Была обнаружена уменьшенная плотность микрососудов при простых аденомах: 0,66% пиксель \times 200 полей зрения (диапазон 0,17–1,27) и 0,70% пиксель \times 200 полей зрения (диапазон 0,34–0,91); при сложных карциномах по сравнению со стромой интактных молочных желез собак: 1,154% пиксель \times 200 полей зрения (диапазон 0,99–1,318) ($P=0,015$ и 0,021 соответственно). Выявленные показатели могли быть следствием низкого ангиогенного потенциала этих опухолей. С другой стороны, увеличенная плотность микрососудов была обнаружена при злокачественных опухолях молочных желез у собак, таких как карцинома I степени: 1,98% пиксель \times 200 полей зрения (диапазон 1,87–2,07) и карцинома III степени: 5,33% пиксель \times 200 полей зрения (диапазон 4,03–6,33), по сравнению с нормальной молочной железой собаки ($P<0,001$ в обоих случаях) и доброкачественными аденомами. Эти показатели являются возможным следствием высокого ангиогенного потенциала простых злокачественных опухолей молочной железы (увеличенное выделение факторов ангиогенеза, таких, как сосудистый эндотелиальный фактор роста или уменьшенное выделение антиангиогенных фак-

торов либо сочетание их обоих), что необходимо для обеспечения растущей массы опухоли кислородом и субстратами за счет патологического неоангиогенеза.

В случае простых злокачественных карцином у собак вероятным объяснением этих показателей мог быть некроз, вызванный гипоксией клеток, и выделение множественных факторов ангиогенеза в пределах опухолевых клеток. Высокоорганизованные простые карциномы характеризовались увеличенной плотностью микрососудов. Согласно результатам, более высокая плотность микрососудов была обнаружена в злокачественных опухолях молочной железы у собак. В доброкачественных простых опухолях молочной железы и в значительно дифференцированных простых карциномах внутриопухолевые капилляры были широкими, правильной формы, но в сложных карциномах и солидных простых карциномах они были неправильной формы, часто без видимого просвета. В солидных карциномах III степени часто присутствовали изолированные эндотелиальные клетки, что, вероятно, отражает очень высокий ангиогенный и метастатический потенциал.

Исследования Restucci et al. (2000) [23] показали похожий результат: внутриопухолевая плотность микрососудов была в злокачественных новообразованиях более высокая по сравнению с доброкачественными опухолями молочной железы у собак, и в большинстве анапластических гистологических типов наблюдались многочисленными, но маленькие и часто деформированные сосуды. В том исследовании неоангиогенез был вычислен иммуногистохимически, для тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии (CD31) использовался компьютерный анализ изображения, чтобы измерить плотность внутриопухолевых капилляров [23]. При гистопатологическом анализе сложных карцином, при использовании окрашивания гематоксилином и эозином, в новообразованиях часто обнаруживался обширный некроз. Частый некроз паренхимы сложной карциномы мог происходить из-за низкого ангиогенного потенциала, так как показатель плотности микрососудов составлял: 0,70% пиксель \times 200 полей зрения (диапазон 0,34–0,91). Последствиями гиповаскуляризации опухоли были внутриопухолевая гипоксия и аноксия и замедленный транспорт питательных веществ. Кроме того, оценка плотности микрососудов иммуногистохимией (Claudins) CLDN-5 может дать дальнейшую полезную информацию об ангиогенном потенциале рака молочной железы у собак. Показатели ангиогенеза могут иметь клиническую значимость при оценке рака молочной железы у собак, особенно при оценке метастатического риска. Эта гипотеза находит подтверждение в нескольких исследованиях на человеке, что показывает, что плотность микрососудов — значительный показатель рака молочной железы человека.

Tsutsui et al. (2003) [24] показал, что плотность микрососудов, определенный визуально при помощи антифактора VIIIсвязанного антигена, был независимым показателем отсутствия у людей заболевания и стопроцентной выживаемости. Используя анти-CD31 для окрашивания сосудов, Barbareschi et al. (1995) [25] продемонстрировали статистически значимую корреляцию между визуальным и компьютерным анализом изображения при подсчете 91 случая рака молочной железы у человека. Fox et al. (1995) [26] также использовали анти-CD31 в качестве инструмента для исследования ангиогенеза и сообщили

о статистически значимой корреляции между различными сосудистыми параметрами (пространство просвета, периметр просвета и число капилляров) с субъективной визуальной трехуровневой системой классификации сосудов под микроскопом. Используя антифактор VIII для оценки ангиогенеза, Kohlberger et al. (1996) [27] сообщили о несущественной корреляции между ручным подсчетом капилляров и компьютерный анализ изображения. В предыдущих исследованиях на человеке, коррелирующих результаты оценки плотности микрососудов визуально и компьютерным анализом изображения, сообщается о существующей разнородности в степенях корреляции, вероятно связанной с различиями в мишенях сосудистых антигенов, методах, используемых для подсчета капилляров, объемом выборки и, возможно, другими факторами. Bernard et al. (2004) [28] выполнили метаанализ всех 87 опубликованных человеческих исследований, связанных с корреляцией между внутриопухолевой плотностью микрососудов, рецидивами и общей выживаемостью. Плотность микрососудов была оценена иммуногистохимически, с использованием антитела против фактора VIII (27 исследований; n=5262), CD31 (10 исследований; n=2296), или CD34 (8 исследований; n=1726). Плотность микрососудов может быть лучшим прогностическим фактором, когда оценивается CD31 или CD34 в сравнении с фактором VIII [28].

В исследовании эндотелиальные клетки внутриопухолевых капилляров новообразований в молочных железах собак показали интенсивную, частичную мембранную и частично цитоплазматическую положительную иммуногистохимическую реакцию после инкубации с моноклональными мышинными anti-claudin-5 антителами. Корреляция данных ангиогенеза со степенью дифференцировки опухоли и гистологическим типом новообразований молочной железы согласуется с результатами исследований на человеке. Эти данные демонстрируют, что ангиогенез имеет прогностическое значение.

Связь метастазирования с профилем экспрессии генов. Метастатические карциномы в молочной железе у собак могут быть определены при помощи генной экспрессии, они частично совпадают с профилем рака молочной железы у человека. Метастаз в региональные лимфатические узлы является первым признаком и одним из самых важных прогностических факторов в диагностике опухолей молочной железы у собак, критерий, который также является действительным для рака молочной железы у человека [29, 30]. Метастазы в лимфатические узлы у собак при опухоли молочной железы, как правило, сопровождаются развитием отдаленных метастазов, в основном в легкие, что в конечном итоге приводит к смерти собаки [9]. Тем не менее, знания молекулярных механизмов, способствующих метастазам в лимфатические узлы и отдаленным метастазам, по-прежнему отрывочны. Несмотря на многочисленные исследования по этому вопросу, связь метастазов с паттернами экспрессии отдельных генов у собак с раком молочной железы пока не была выявлена [31–33].

Глобальный профиль генной экспрессии, который сравнивает метастатические и неметастатические опухоли молочной железы у собак, недоступен, в то время как несколько исследований рака груди у человека обнаружили значительную связь метастазов с профилем экспрессии. Последние исследования выявили несколько неперекрестных экспрессий, ко-

торые связаны с развитием лимфатических и отдаленных метастазов и ухудшением прогноза [34–37]. При изучении экспрессии генов у собак с раком молочной железы сравнивали нормальную молочную железу, доброкачественные и злокачественные опухоли с неизвестным статусом лимфатических узлов и клиническими наблюдениями [36, 38]. Авторы сообщают, что профили экспрессии генов у собак с раком молочной железы включают экспрессию генов, связанных с опухолевой трансформацией. Кроме того, при сравнении профиля собак и человека раскрыты маркеры нерегулируемых генов в человеческих и собачьих опухолях молочной железы [39]. Как правило, клинические и молекулярные особенности человека и собак имеют сходство в нескольких аспектах. Оба злокачественных новообразования наиболее распространены у женского пола, метастазы в лимфатические узлы свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе, гормональный статус влияет на развитие рака молочной железы — эстрогеновые рецепторы, рецепторы прогестерона и влияют на выживаемость [29, 40–42].

Сравнение с профилем экспрессии рака молочной железы у человека. Определенные связанные с метастазами профили экспрессии опухолей молочной железы у собак имеют несколько существенных сходств с профилем метастатического рака молочной железы человека. В литературе показано, что 25% из списка генов у собак было процитировано в отношении с раком молочной железы человека и раньше. Тем не менее, это основано на информации, представленной в отрывке из статьи, а не в профиле экспрессии полного генома. Поэтому вероятно, что сравнительный метаанализ экспрессии генов определит дополнительные модели перекрестных генов. Перекрестные гены в основном связаны с клеточным делением, ростом клеток, киназной активностью, трансляцией, ДНК-интеграцией и регуляцией транскрипции [34, 37, 43]. Все 5 значительно регулируемых путей были идентичны путям клеточного цикла рака молочной железы человека, от G1 до S и ДНК-репликация пути, которые были регулируемы, а пути поперечно-полосатых мышц и ИЛ-6 были значительно подавлены. Кроме того, сравнение с 70 генами, которые надежно идентифицируют человеческий рак молочной железы с метастазами, также обнаружило значительное сходство. Тем не менее только 34 из 70 генов присутствуют в собачьем геноме, но 23 (68%) этих гена были включены в метастатический профиль экспрессии генов опухоли молочной железы у собак, это говорит о том, что сопоставима прогностическая модель экспрессии генов, она может существовать в собачьей опухоли молочной железы.

В исследовании обнаружен профиль экспрессии генов опухоли молочной железы у собак, связанный с ранним метастатическим распространением на лимфатические узлы и делающий возможным различать карциномы с аналогичными гистологическими особенностями, но расходящимися в метастатическом потенциале. Профиль дифференциальной экспрессии содержит несколько обогащенных функциональных классов генов и имеет значительные совпадения с профилем экспрессии метастатического рака молочной железы человека. Сходство обнаружено между собачьими и человеческими опухолями молочной железы в условиях повышенной пролиферации, изменения статуса дифференцировки клеток и снижения адгезии клеток. Примерно 25% от нерегулируемых генов в метастатическом собачьем раке

были связаны с человеческим раком молочной железы. В этом множестве приведенных генов наблюдалось значительное обогащение генов, связанных с регулированием клеточного цикла, протеинкиназой, целостностью ДНК и белковым обменом.

Профиль экспрессии генов также может предсказать метастазы в опухолях молочной железы у собак. Как правило, метастатические опухоли молочной железы у собак характеризовались повышенной экспрессией генов клеточного деления. Эти результаты совпадают с недавним метаанализом профиля экспрессии метастазов рака молочной железы человека, который обнаружил наиболее существенное регулирование путей клеточного цикла и репликации ДНК. Неожиданно этот профиль экспрессии сопровождался значительным снижением экспрессии рецепторов факторов роста. Увеличение пролиферации и злокачественной трансформации большинства типов рака, по крайней мере, отчасти обычно приписываются к аномальной сигнализации фактора роста. Снижение путей экспрессии факторов роста в метастатических карциномах, следовательно, может быть возможной причиной изменения экспрессии клеточной дифференцировки и может разблокировать клеточное регулирование роста генов в опухолях молочной железы у собак. Регуляция управления клеточного цикла, следовательно, является доминирующей. Гены, связанные с фокальной адгезией и регулированием организации актинового цитоскелета были значительно подавлены в метастатических опухолях молочной железы. Это согласуется с наблюдением, что потеря межклеточных контактов является важным шагом в метастатическом процессе и, прежде всего, наблюдается в собачьей опухоли молочной железы [43–46]. Эффект подавленной регуляции путей регулирования актина несколько неясен, но дезорганизации актинового цитоскелета является общей особенностью злокачественных раковых клеток молочной железы.

Таким образом, результаты показывают, что метастазирование опухолей молочной железы у собак в лимфатические узлы связано с профилем геномной экспрессии, повышенной прогрессией клеточного цикла, изменениями дифференцировки клеток и снижением сигнализации факторов роста. Кроме того, несколько генов матриксной модуляции клеточной адгезии имеют измененную экспрессию в опухолевых клетках, в то время как экспрессия гена ангиогенеза дифференциально не регулируется в метастатических и нематастатических опухолях молочной железы. Несколько основных аспектов метастаз-ассоциированной экспрессии генов, следовательно, одинаковы для человеческих и собачьих опухолей молочной железы. Кроме того, профиль дифференциальной экспрессии в метастатических и нематастатических карциномах позволяет прогнозировать клиническое поведение и предлагает несколько новых гипотез для молекулярных путей и сетей, вовлеченных в метастатический процесс собачьих опухолей молочной железы.

Таким образом, сравнительный анализ РМЖ у животных по типу рецепторного статуса, иммунитета, ангиогенеза по метастатическому профилю экспрессии не намного отличается от аналогичной патологии у человека. Учитывая однотипную выраженную гормональную зависимость, биологические особенности, метастазирование, ответы на хирургическое и медикаментозное лечение, можно сделать вывод о том, что материал и методы сравнительной онкологии

и патоморфологии могут быть адекватно и обоснованно использованы для исследования предикторов и факторов развития РМЖ, разработки новых методов его диагностики и лечения.

Библиографический список

1. Семиглазов В. В. Карцинома in situ молочной железы: морфологические и клинические проблемы // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 1. С. 60–67.
2. Летагин А. Ю., Стрыгин А. В., Антонов А. О. Практическое руководство по использованию МР-томографической диагностики в клинической практике. Новосибирск: МТЦ СО РАН, 1996. 32 с.
3. Заридзе Д. Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака: лекция // Архив патологии. 2002. Т. 64, № 2. С. 53–61.
4. Meuten D. J. Tumors in Domestic Animals / 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2002. P. 561–567.
5. Histological Classification of Tumors of the Genital System of Domestic Animals / P. C. Kennedy, J. M. Cullen, J. F. Edwards [et al.]. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1998. P. 15–20.
6. MacEwen E. G., Withrow S. J. Small Animal Clinical Oncology / 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. P. 478–483.
7. Kelsey J. L., Moore A. S., Glickman L. T. Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs // Epidemiologic Reviews. 1998. Vol. 20 (2). P. 204–217.
8. Quantitative and qualitative analysis of AgNOR in benign and malignant canine mammary gland tumors / T. Jelesijevi [et al.] // Acta Veterinaria (Beograd). 2003. Vol. 53. № 5–6. P. 353–360.
9. Misdorp W. Tumors of the mammary gland. In Tumours in Domestic Animals / 4th ed. Edited by: Meuten D. J. Iowa State Press, Iowa, 2002. P. 575–606.
10. Sobczak-Filipiak M., Malicka E. Estrogen receptors in canine mammary gland tumors. // Polish Journal of Veterinary Science. 2002. Vol. 5, № 1. P. 1–5.
11. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs / I. Donnay, J. Raus, N. Devleeschouwer [et al.] // Amer. J. Vet. Res. 1995. Vol. 56. P. 1188–1194.
12. Canine and feline mammary cancers as animal models for hormone-dependent human breast tumors: relationships between steroid receptor profiles and survival rates / A. L. Parodi, J. P. Mialot, P. M. Martin [et al.] // Progr. Cancer Res. Ther. 1984. Vol. 31. P. 357–365.
13. Кадагидзе З. Г. Цитокины // Практическая онкология. 2003. № 3. С. 22–27.
14. Dodds W. J. Immune deficiency diseases: Genetically based immune disorders // Veterinary Practice STAFF. 1992. № 4 (5). P. 19–21.
15. Терентюк Г. С., Тимофеев С. В. Особенности функционального состояния иммунной системы у собак, больных раком молочной железы // Ветеринарная медицина. 2006. № 4. С. 19–20.
16. Терентюк Г. С., Максимова И. Л., Жандарова Л. Ф. Применение иммуностимуляторов и фототермической лазерной терапии при меланоме у собаки // Известия вузов Сев.-Кавказ. р-на. 2007. № 5. С. 139–141.
17. Bergman P. J. Canine oral melanoma // Clin. Tech. Small. Anim. Pract. 2007. Vol. 22, Iss. 2. P. 55–60.
18. Sasano H., Ohashi Y., Suzuki T., Nagura H. Vascularity in human adrenal cortex // Mod. Pathol. 1998. Vol. 11. P. 329–333.
19. Hasan J., Byers R., Jayson G. C. Intratumoural microvessel density in human solid tumours // Brit. J. Canc. 2002. Vol. 86. P. 1566–1577.
20. Hanahan D., Folkman J. Patterns and emerging mechanism of the angiogenesis switch during tumourigenesis // Cell. 1996. Vol. 86. С. 353–364.
21. Fidler I. J., Ellis L. M. The implications of angiogenesis for biology and therapy of cancer metastasis // Cell. 1994. Vol. 79. P. 185–188.
22. Christopher P. N., David P. B. Basic principles of the molecular biology of cancer II: angiogenesis, invasion and metastasis // Surgery. 2006. Vol. 24. P. 120–126.
23. Restucci B., De Vico G., Maiolino P. Evaluation of angiogenesis in canine mammary tumours by quantitative platelet

- endothelial cell adhesion molecule immunohistochemistry // *Vet. Pathol.* 2000. Vol. 37. P. 297–300.
24. Tsutsui S., Kume M., Era S. Prognostic value of microvessel density in invasive ductal carcinoma of the breast // *Breast Cancer*. 2003. Vol. 10. P. 312–319.
 25. Barbarecchi P., Dalla Palma P. Microvessel density quantification in breast carcinoma: a comparison between human counts and computer assisted image analysis // *Appl. Immunohistochem.* 1995. Vol. 3. P. 75–84.
 26. Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvesseldensity, Chalkley count and computer image analysis / S. B. Fox, R. D. Leek, M. P. Weekes [et al.] // *J. Pathol.* 1995. Vol. 177. P. 275–283.
 27. Quantitative immunohistochemistry of factor VIII-related antigen in breast carcinoma / P. D. Kohlberger, A. Obermair, G. Sliutz [et al.] // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1996. Vol. 105. P. 705–710.
 28. Bernard U., Patrick N., Michel C., Perret G.-Y. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. P. 2941–2955.
 29. Canine Mammary Tumors as a Model to Study Human Breast Cancer: Most Recent Findings / F. L. Queiroga, T. Raposo, M. I. Carvalho [et al.] // *In Vivo.* 2011. Vol. 25, № 3. P. 455–465.
 30. Kitchell B. E., Loar A. S. Diseases of the mammary glands. In *Handbook of Small Animal Practice* / 3th ed. Edited by: R. V. Morgan, W. B. Saunders. Philadelphia, 1997. P. 615–625.
 31. Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors: News From an Old Disease / R. Klopffleisch, H. von Euler, G. Sarli [et al.] // *Veterinary Pathology.* 2011. Vol. 48, № 1. P. 98–116.
 32. Rivera P., Von Euler H. Molecular Biological Aspects on Canine and Human Mammary Tumors // *Veterinary Pathology.* 2011. Vol. 48, № 1. P. 132–146.
 33. Klopffleisch R., Klose P., Gruber A. D. The Combined Expression Pattern of BMP2, LTBP4, and DERL1 Discriminates Malignant From Benign Canine Mammary Tumors // *Veterinary Pathology.* 2010. Vol. 47, № 3. P. 446–454.
 34. Thomassen M., Tan Q., Kruse T. A. Gene expression meta-analysis identifies metastatic pathways and transcription factors in breast cancer // *BMC Cancer.* 2008. № 8. 394 p.
 35. Predicting features of breast cancer with gene expression patterns / X. Lu, Z. C. Wang, J. D. Iglehart [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 108 (2). P. 191–201.
 36. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer / B. Weigelt, Z. Hu, X. He [et al.] // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65 (20). P. 9155–9158.
 37. Metastatic canine mammary carcinomas can be identified by a gene expression profile that partly overlaps with human breast cancer profiles / R. Klopffleisch, D. Lenze, M. Hummel, A. D. Gruber // *BMC Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 1471–1478.
 38. Gene expression profiles of progestin-induced canine mammary hyperplasia and spontaneous mammary tumors / N. A. Rao, M. E. van Wolferen, A. Gracianin [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 60. P. 73–84.
 39. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors / P. Uva, L. Aurisicchio, J. Watters [et al.] // *BMC genomics.* 2009. Vol. 10. 135 p.
 40. The dog as a cancer model / C. Khanna, K. Lindblad-Toh, D. Vail [et al.] // *Nat. Biotechnol.* 2006. Vol. 24 (9). P. 1065–1066.
 41. Klopffleisch R., Gruber A. D. Increased Expression of BRCA2 and RAD51 in Lymph Node Metastases of Canine Mammary Adenocarcinomas // *Vet. Pathol.* 2009. Vol. 46 (3). P. 416–422.
 42. Sassi F., Benazzi C., Castellani G., Sarli G. Molecular-based tumor subtypes of canine mammary carcinomas assessed by immunohistochemistry // *BMC Vet. Res.* 2010. Vol. 6. P. 5–6.
 43. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer / Y. Wang, J. G. Klijn, Y. Zhang [et al.] // *Lancet.* 2005. Vol. 365 (9460). P. 671–679.
 44. Otto A. M., Muller C. S., Huff T., Hannappel E. Chemotherapeutic drugs change actin skeleton organization and the expression of beta-thymosin in human breast cancer cells // *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2002. Vol. 128 (5). P. 247–256.
 45. Misdorp W., Else R. W., Hellman E., Lipscomb T. P. *Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat* / 2nd series, vol. VII: WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. AFIP, Washington, DC, 1999.
 46. Insulin receptor is expressed in normal canine mammary gland and benign adenomas but decreased in metastatic canine mammary carcinomas similar to human breast cancer / R. Klopffleisch, H. Henning, A. Costa [et al.] // *Vet. Comp. Oncol.* 2010. Vol. 2. P. 286–289.

Translit

1. Semiglazov V. V. Karcinoma in situ molochnoj zhelezy: morfologicheskie i klinicheskie problemy // *Prakticheskaja onkologija.* 2002. T. 3, № 1. S. 60–67.
2. Letjagin A. Ju., Strygin A. V., Antonov A. O. *Prakticheskoe rukovodstvo po ispol'zovaniju MR-tomograficheskoy diagnostiki v klinicheskoy praktike.* Novosibirsk: MTC SO RAN, 1996. 32 s.
3. Zaridze D. G. *Jepidemiologija, mehanizmy kancerogeneza i profilaktika raka: lekcija* // *Arhiv patologii.* 2002. T. 64, № 2. S. 53–61.
4. Meuten D. J. *Tumors in Domestic Animals* / 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2002. P. 561–567.
5. *Histological Classification of Tumors of the Genital System of Domestic Animals* / P. C. Kennedy, J. M. Cullen, J. F. Edwards [et al.]. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1998. P. 15–20.
6. MacEwen E. G., Withrow S. J. *Small Animal Clinical Oncology* / 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. P. 478–483.
7. Kelsey J. L., Moore A. S., Glickman L. T. *Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs* // *Epidemiologic Reviews.* 1998. Vol. 20 (2). P. 204–217.
8. Quantitative and qualitative analysis of AgNOR in benign and malignant canine mammary gland tumors / T. Jelesijevi [et al.] // *Acta Veterinaria (Beograd).* 2003. Vol. 53. № 5–6. P. 353–360.
9. Misdorp W. *Tumors of the mammary gland.* In *Tumours in Domestic Animals* / 4th ed. Edited by: Meuten D. J. Iowa State Press, Iowa, 2002. P. 575–606.
10. Sobczak-Filipiak M., Malicka E. Estrogen receptors in canine mammary gland tumors. // *Polish Journal of Veterinary Science.* 2002. Vol. 5, № 1. P. 1–5.
11. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs / I. Donnay, J. Raus, N. Devleeschouwer [et al.] // *Amer. J. Vet. Res.* 1995. Vol. 56. P. 1188–1194.
12. Canine and feline mammary cancers as animal models for hormone-dependent human breast tumors: relationships between steroid receptor profiles and survival rates / A. L. Parodi, J. P. Mialot, P. M. Martin [et al.] // *Progr. Cancer Res. Ther.* 1984. Vol. 31. P. 357–365.
13. Kadagidze Z. G. *Citokiny* // *Prakticheskaja onkologija.* 2003. № 3. C. 22–27.
14. Dods W. J. Immune deficiency diseases: Genetically based immune disorders // *Veterinary Practice STAFF.* 1992. № 4 (5). P. 19–21.
15. Terentjuk G. S., Timofeev S. V. Osobennosti funkcional'nogo sostojanija immunnoj sistemy u sobak, bol'nyh rakom molochnoj zhelezy // *Veterinarnaja medicina.* 2006. № 4. S. 19–20.
16. Terentjuk G. S., Maksimova I. L., Zhandarova L. F. Primenenie immunostimuljatorov i fototermicheskoj lazernoj terapii pri melanome u sobaki // *Izvestija vuzov Sev.-Kavkaz. r-na.* 2007. № 5. S. 139–141.
17. Bergman P. J. Canine oral melanoma // *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.* 2007. Vol. 22, Iss. 2. P. 55–60.
18. Sasano H., Ohashi Y., Suzuki T., Nagura H. Vascularity in human adrenal cortex // *Mod. Pathol.* 1998. Vol. 11. P. 329–333.
19. Hasan J., Byers R., Jayson G. C. Intratumoural microvessel density in human solid tumours // *Brit. J. Canc.* 2002. Vol. 86. P. 1566–1577.
20. Hanahan D., Folkman J. Patterns and emerging mechanism of the angiogenesis switch during tumourigenesis // *Cell.* 1996. Vol. 86. C. 353–364.
21. Fidler I. J., Ellis L. M. The implications of angiogenesis for biology and therapy of cancer metastasis // *Cell.* 1994. Vol. 79. P. 185–188.
22. Christopher P. N., David P. B. Basic principles of the molecular biology of cancer II: angiogenesis, invasion and metastasis // *Surgery.* 2006. Vol. 24. P. 120–126.
23. Restucci B., De Vico G., Maiolino P. Evaluation of angiogenesis in canine mammary tumours by quantitative platelet endothelial cell adhesion molecule immunohistochemistry // *Vet. Pathol.* 2000. Vol. 37. P. 297–300.

24. Tsutsui S., Kume M., Era S. Prognostic value of microvessel density in invasive ductal carcinoma of the breast // *Breast Cancer*. 2003. Vol. 10. P. 312–319.
25. Barbarecchi P., Dalla Palma P. Microvessel density quantification in breast carcinoma: a comparison between human counts and computer assisted image analysis // *Appl. Immunohistochem.* 1995. Vol. 3. P. 75–84.
26. Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density, Chalkley count and computer image analysis / S. B. Fox, R. D. Leek, M. P. Weekes [et al.] // *J. Pathol.* 1995. Vol. 177. P. 275–283.
27. Quantitative immunohistochemistry of factor VIII-related antigen in breast carcinoma / P. D. Kohlberger, A. Obermair, G. Sliutz [et al.] // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1996. Vol. 105. P. 705–710.
28. Bernard U., Patrick N., Michel C., Perret G.-Y. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. P. 2941–2955.
29. Canine Mammary Tumors as a Model to Study Human Breast Cancer: Most Recent Findings / F. L. Queiroga, T. Raposo, M. I. Carvalho [et al.] // *In Vivo.* 2011. Vol. 25, № 3. P. 455–465.
30. Kitchell B.E., Loar A.S. Diseases of the mammary glands. In *Handbook of Small Animal Practice* / 3th ed. Edited by: R.V. Morgan, W.B. Saunders. Philadelphia, 1997. P. 615–625.
31. Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors: News From an Old Disease / R. Klopffleisch, H. von Euler, G. Sarli [et al.] // *Veterinary Pathology.* 2011. Vol. 48, № 1. P. 98–116.
32. Rivera P., Von Euler H. Molecular Biological Aspects on Canine and Human Mammary Tumors // *Veterinary Pathology.* 2011. Vol. 48, № 1. P. 132–146.
33. Klopffleisch R., Klose P., Gruber A.D. The Combined Expression Pattern of BMP2, LTBP4, and DERL1 Discriminates Malignant From Benign Canine Mammary Tumors // *Veterinary Pathology.* 2010. Vol. 47, № 3. P. 446–454.
34. Thomassen M., Tan Q., Kruse T. A. Gene expression meta-analysis identifies metastatic pathways and transcription factors in breast cancer // *BMC Cancer.* 2008. № 8. 394 p.
35. Predicting features of breast cancer with gene expression patterns / X. Lu, Z.C. Wang, J.D. Iglehart [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 108 (2). P. 191–201.
36. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer / B. Weigelt, Z. Hu, X. He [et al.] // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65 (20). P. 9155–9158.
37. Metastatic canine mammary carcinomas can be identified by a gene expression profile that partly overlaps with human breast cancer profiles / R. Klopffleisch, D. Lenze, M. Hummel, A.D. Gruber // *BMC Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 1471–1478.
38. Gene expression profiles of progesterin-induced canine mammary hyperplasia and spontaneous mammary tumors / N.A. Rao, M. E. van Wolferen, A. Gracanin [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 60. P. 73–84.
39. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors / P. Uva, L. Aurisicchio, J. Watters [et al.] // *BMC genomics.* 2009. Vol. 10. 135 p.
40. The dog as a cancer model / C. Khanna, K. Lindblad-Toh, D. Vail [et al.] // *Nat. Biotechnol.* 2006. Vol. 24 (9). P. 1065–1066.
41. Klopffleisch R., Gruber A.D. Increased Expression of BRCA2 and RAD51 in Lymph Node Metastases of Canine Mammary Adenocarcinomas // *Vet. Pathol.* 2009. Vol. 46 (3). P. 416–422.
42. Sassi F., Benazzi C., Castellani G., Sarli G. Molecular-based tumor subtypes of canine mammary carcinomas assessed by immunohistochemistry // *BMC Vet. Res.* 2010. Vol. 6. P. 5–6.
43. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer / Y. Wang, J. G. Klijn, Y. Zhang [et al.] // *Lancet.* 2005. Vol. 365 (9460). P. 671–679.
44. Otto A.M., Muller C.S., Huff T., Hannappel E. Chemotherapeutic drugs change actin skeleton organization and the expression of beta-thymosins in human breast cancer cells // *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2002. Vol. 128 (5). P. 247–256.
45. Misdrof W., Else R.W., Hellman E., Lipscomb T. P. *Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat* / 2nd series, vol. VII: WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. AFIP, Washington, DC, 1999.
46. Insulin receptor is expressed in normal canine mammary gland and benign adenomas but decreased in metastatic canine mammary carcinomas similar to human breast cancer / R. Klopffleisch, H. Henning, A. Costa [et al.] // *Vet. Comp. Oncol.* 2010. Vol. 2. P. 286–289.

УДК 616.419:576.364]-092-06:612.119 (045)

Обзор

ГЕМОПОЭЗ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА (ОБЗОР)

Н. П. Чеснокова — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **В. В. Моррисон** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **Е. В. Понукалина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии, профессор, доктор медицинских наук; **Т. Н. Жевак** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, старший преподаватель кафедры патофизиологии, кандидат медицинских наук; **Г. А. Афанасьева** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **Н. В. ПолUTOва** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры патофизиологии, доктор медицинских наук; **Т. А. Невважай** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра патофизиологии, доцент, доктор медицинских наук.

HAEMOPOIESIS AND ITS REGULATION AT VARIOUS STAGES OF HAEMOPOIETIC CELL DIFFERENTIATION OF BONE MARROW (REVIEW)

N. P. Chesnokova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **V. V. Morrison** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **E. V. Ponukalina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Normal Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **T. N. Zhevak** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **G. A. Afanasieva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **N. V. Polutova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **T. A. Nevvazhay** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 13.04.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Чеснокова Н. П., Моррисон В. В., Понукалина Е. В., Жевак Т. Н., Афанасьева Г. А., ПолUTOва Н. В., Невважай Т. А. Гемопоз и его регуляция на различных стадиях дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 711–719.