

УДК: 616.31-001.17:678.048:611.36

СТРОМАЛЬНО-ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ, СОСУДИСТЫЙ КОМПОНЕНТ И ЕГО КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ И РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. МНИХОВИЧ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3
ГБОУ ВПО Российской национальной исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Аннотация: в статье приводятся результаты электронно-микроскопического исследования стромального компонента молочной железы при фиброзно-кистозной болезни и инфильтрирующем протоковом раке молочной железы. Прицельно изучены иммунный ответ стромы молочной железы, произведена оценка и анализ межклеточных взаимодействий на ультраструктурном уровне, показана несостоятельность иммунологического надзора при инфильтрирующих РМЖ, что подтверждается определением лишь единичных контактов между раковыми и иммунокомпетентными клетками, отсутствием связей между лимфоцитами, макрофагами и плазмочитами. Предполагается, что интенсивный апоптоз в лимфоцитах ткани РМЖ — одна из причин прогрессии новообразования.

Ключевые слова: молочная железа, фиброзно-кистозная болезнь, рак молочной железы, лимфоциты, ультраструктура.

STROMAL PARENCHYMAL RELATIONS, VASCULAR COMPONENT OF ITS CELLULAR MICRO-ENVIRONMENT AND AT FIBRO-CYSTIC DISEASE AND BREAST CANCER

M.V.MNIKHOVICH

*Scientific Research Institute of Human Morphology, RAMS, Moscow, Russian Federation
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*

Abstract: the article presents the results of electron microscopic study of the stromal component in breast fibrocystic disease and infiltrating ductal breast cancer. The immune response of the stroma of breast cancer is studied, the intracellular interactions on the ultrastructural level is evaluated and analyzed, the inconsistency of immunological surveillance during infiltrating breast cancer is revealed. The results proved by the definition of a single contact between cancerous and immune cells, by absence of correlation between lymphocytes, macrophages and plasmacytes. The authors suggest that the intense lymphocyte apoptosis in breast cancer tissues is one of the reasons for progression neoplasms.

Key words: mammary gland, fibrocystic disease, breast cancer, lymphocytes, ultrastructure.

Строгое постоянство эпителиально-стромальных взаимоотношений как важнейшая биологическая особенность опухолевой прогрессии определяет особую теоретическую и прикладную значимость комплексной морфологической оценки паренхимы и стромы опухоли [2, 5]. При этом диагностическая, классификационная и прогностическая верификация новообразования основана на преимущественном исследовании паренхиматозного компонента. Такое положение, в частности, характеризует *рак молочной железы* (РМЖ) с присущей ему предельной органоспецифической вариабельностью морфологии, морфофункциональной активности, типа роста, характера прогрессии паренхимы [6]. Изучение межклеточных взаимодействий, которое только разворачивается в последние годы [1, 7], позволило раскрыть механизмы, определяющие звенья морфогенеза разных патологических процессов. Дисгормональные гиперплазии и дисплазии МЖ и РМЖ, в данном случае, не является исключением [1, 4]. Изменения эпителиального и стромального компонентов при доброкачественных гиперплазиях и дисплазиях и раке молочной железы происходят, как правило, синхронно [6, 8, 10]. Традиционные исследования характеристик опухолевых клеток в новообразованиях не всегда позволяет дать адекватную характеристику как опухолевому узлу [1], так и прилегающих тканям, что весьма важно с позиций оценки возможных путей развития опухоли и, как следствие - различных вариантов прогноза [1, 4]. Тканевые реакции, протекающие в строме карциномы, также могут отражать механизмы морфогенеза рака [2, 3, 4, 5]. Исследования сосудистого русла злокачественных новообразований, в том числе и рака молочной железы, свободных клеток стромы, периваскулярного инфильтрата проводились и ранее. Однако, во всех случаях либо сосуды, либо периваскулярные клеточные элементы рассматривались отдельно как обособленные структуры. Многие авторы отмечают, что лимфоплазмочитарная инфильтрация паренхимы и стромы опухоли – материальный и морфологический субстрат нарушения системы иммунитета [2, 3, 5].

Проблема становления и развития рака и его взаимодействия с регуляторными системами организма, в частности сосудистой, уже длительное время привлекает внимание исследователей [2]. Биология опухолей, как известно, определяется не только нестабильностью генетического аппарата, но и морфогенетическими особенностями, которые складываются из синхронности взаимодействия паренхиматозного и стромального компонентов [13]. Следует признать, что синхронное взаимодействие между паренхиматозным и стромальным компонентами опухоли является отражением гистофизиологических особенностей, происходящих и в нормальной ткани, но только в новых условиях жизнедеятельности организма. Можно предположить, что опухолевые клетки стараются обеспечить такое микроокружение, которое способствовало бы их максимальной выживаемости, несмотря на защитные системы макроорганизма [2]. Опухоль обладает системным и местным действием на организм. Местные изменения возникают в результате прямого влияния опухолевых клеток на неопухолевые клетки и *экстрацеллюлярный матрикс* (ЭЦМ) стромы путем воздействия на них секретированных новообразованием онкобелков факторов роста, цитокинов. Кроме того, местные изменения могут быть связаны с воздействием на ткань клеток стромального воспалительного инфильтрата, состоящего из Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, плазмочитов, полиморфноядерных лейкоцитов.

Стромообразование в опухоли является результатом взаимодействия опухолевых клеток с неопухолевыми клетками соединительной ткани гистогенного и гематогенного происхождения. В процессе эволюции между эпителием и соединительной тканью выработалась функциональная и морфологическая взаимосвязь, проявляющаяся не только в физиологических условиях, но и при патологии. В литературе имеются указания о сохранении этой корреляции при опухолевом росте [2].

Функциональная роль стромы при опухолевом росте многообразна: это и питание, и метаболизм, и элиминация продуктов обмена. Строма является механическим каркасом для паренхимы, местом противоопухолевого действия иммунной системы. Стромальные элементы опухолей представлены клетками и ЭЦМ соединительной ткани, сосудами и нервными окончаниями [9, 10]. ЭЦМ опухолей представлен двумя структурными компонентами: базальными мембранами и интерстициальным соединительнотканым матриксом. В состав базальных мембран входят коллагены IV, VI и VII типов, гликопротеиды (ламинин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепарансульфат и др.). Интерстициальный соединительнотканый матрикс содержит коллагены I и III типов, фибронектин, протеогликаны и гликозаминогликаны [11, 12].

Ведущую роль в механизмах регуляции в системе «эпителий-строма» играют эндокринная, иммунная и нервная системы. В наибольшей степени на патологию тканевого роста влияет дисфункция системы стероидного синтеза, что в конечном итоге приводит к гормональной пролиферации, изменяет антигенную структуру пролиферирующих клеток. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии половых стероидов на клетки стромы. Например, эстрогены могут обладать как иммуностимулирующим, так и иммунодепрессивным эффектом на стромальные клетки, однако прямое регулирующее влияние гормональных факторов на строму органов считается доказанным [12]. Глубокая дезорганизация эпителия и соединительной ткани при развитии дисгормональных процессов (включая и опухолевый рост) дает повод анализировать изменения этих двух типов тканей одновременно с учетом степени гормонального дисбаланса. В экспериментальных работах Т.Б. Журавлевой с соавторами по изучению стромы и эпителия репродуктивного тракта самок золотистых хомячков установлено, что циклические изменения эпителия влагалища, шейки и тела матки сопровождаются синхронными изменениями стромы. При этом реакция свободных клеток стромы более выражена, чем изменения микроциркуляторного русла и волокнистых структур [5].

В настоящее время известно, что иммунные влияния на паренхиму и строму эпителиальных опухолей могут ускорять или замедлять ее рост. Злокачественный процесс невозможен без формирования предракового окружения. При этом остается открытым вопрос, являются ли предраковые состояния тем общим связующим механизмом поддержания злокачественного роста для разных типов опухолей. Важную роль в стромообразовании опухолей и в разрушении ЭЦМ играют соединительнотканые клетки гистогенного и гематогенного происхождения, формирующие клеточные инфильтраты [19]. Клетки инфильтратов (макрофаги, лимфоциты, плазмочиты, полиморфноядерные лейкоциты) способны продуцировать как факторы, стимулирующие образование стромы (ростовые факторы, ИЛ-1, ФНО α , ТФР, фибронектин, различные типы коллагена и др.), так и различные протеолитические ферменты. Ряд авторов в своих работах отмечают, что злокачественные новообразования обладают способностью индуцировать и сохранять вокруг себя *in vivo* раковое микроокружение. Так, в работе П.М. Шварцбурда под опухолевым микроокружением понимается «...комплекс функциональных и метаболических изменений, содействующих выживанию и росту опухолевых клеток в ущерб специализированным клеткам». Данный процесс сопровождается увеличением популяции незрелых эпителиальных клеток, активацией внеклеточного протеолиза, ростом сосудов. Последние обеспечивают доставку кислорода и питательных веществ, но при этом ограничивают поступление гематогенных воспалительных клеток и их цитотоксическую активность.

Материалы и методы исследования. Изучен оперативно удаленный материал от 85 женщин, по поводу РМЖ и ФКБ. Возраст больных составил от 29 до 76 лет. В 43 случаях изучены участки молочной железы с ФКБ и в 42 изучен инфильтрирующий протоковый РМЖ. Материал подбирался таким образом, что пациентки не получали до операции никакого специфического лечения. Материал проходил стандартную проводку, заливался в парафин. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином – эозином, импрегниро-

вали азотнокисл серебром по Бильшовскому-Гросс, проводилась PAS-реакция. Для электронно-микроскопического исследования материал префиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида. Постфиксировали в 1% растворе OsO₄ на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4). Дегидратацию проводили в батарее с возрастающей концентрации этанола и ацетона. Образцы заключали в заливочную смесь аралдита, аралдита М и эпона- 812. Полутонкие срезы окрашивали смесью азура 2 и фуксина. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM–100В (Япония) при ускоряющем напряжении 60 кВ.

Результаты и их обсуждение. Строма молочной железы при *фиброзно-кистозной болезни* (ФКБ) представлена плотной соединительной тканью, среди волокон которой имеются как собственно соединительнотканые клетки, так и клетки гематогенного происхождения, а также элементы МЦР. В ткани ФКБ в целом сохраняются классические формы строения МЦР, такие как: наличие разветвленных анастомозов между капиллярами, близкое в топографическом отношении расположение артериол и венул, сопровождаемые первыми последними, ближе всего к протокам лежат капилляры и венулы, затем артериолы. В строме ФКБ при исследовании вокруг артериол выявляются фиброциты, фибробласты, лимфоциты, плазмоциты и макрофаги, но отмечается некоторое снижение числа фибробластов и макрофагов при увеличении числа фиброцитов, плазмоцитов и лимфоцитов, местами происходит комплексобразование макрофаг-тучная клетка (рис. 1). Встречались сосуды с резко утолщенной интимой, в отдельных сосудах превалировало отложение гиалина и белковоподобных масс во внутренней оболочке, гистохимически выявлялись гипертрофия и гиперплазия эластики. При окраске по Ван-Гизону удалось выявить значительное утолщение мышечного слоя и отметить последующее склерозирование (рис. 2). В капиллярах обнаруживались разрастания аргирофильных волокон, утолщение базальной мембраны и появление в эндотелиоцитах белкового волокнистого субстрата. В венозных сосудах наблюдались явления стаза, неравномерная извилистость вен, инвагинация и периферический отек, извитость артерий, атрофия стенки, фибриноидный некроз, частичный или полный. Выявлен капиллярфиброз. Продольные волокна капилляров выглядели резко толстыми подвергались коллагенизации. Отмечались также и утолщение поперечных волокон и изменение адвентиции артериол, выражавшееся утолщением аргирофильных волокон.

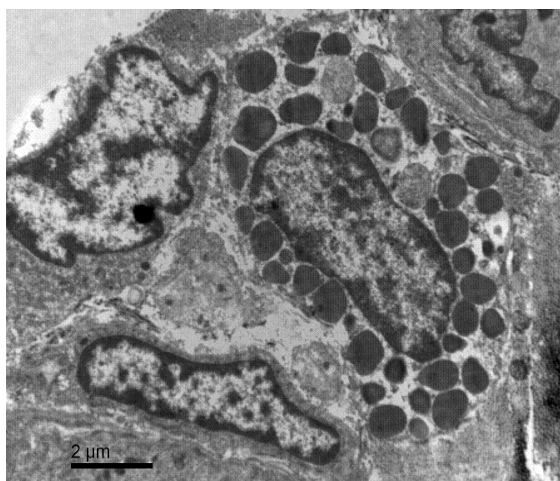


Рис. 1. Комплекс тучная клетка-макрофаг-периперит в молочной железе при УД. Контрастирование цитратом свинца $\times 3500$

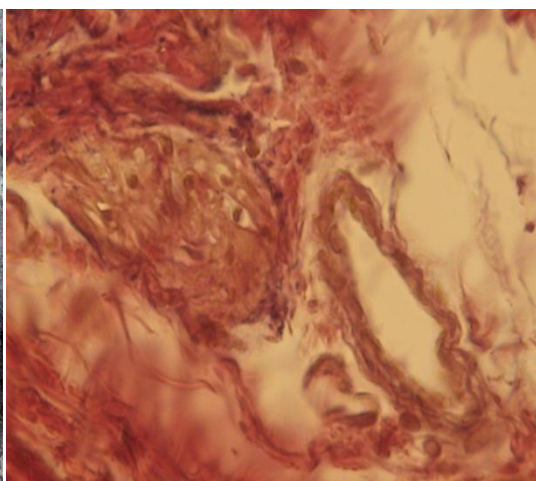


Рис. 2. Периваскулярный склероз в строме молочной железы при ФКБ. Окраска по Ван Гизону $\times 400$

Морфологическим выражением иммунного ответа при ФКБ является инфильтрация внутридольковой стромы лимфоцитами, плазматическими клетками, тучными клетками и макрофагами (рис. 3), миграцией лимфоцитов в эпителий с формированием лимфо-эпителиальных контактов (рис. 4) или симбиозов, так называемых *межэпителиальных лимфоцитов* (МЭЛ).

При этом, стоит отметить, то при простых формах ФКБ, картина контактов и взаимодействий клеточного микроокружения разная. При простых (непролиферативных формах) ФКБ форма ядер МЭЛ округлая, почкообразная, бобовидная, в виде «бабочки». Отмечаются выраженные единичные ядерные инвагинации. Гетерохроматин грубо конденсирован, по периферии ядра. Ядрышки, как правило, расположены центрально, и широко в цитоплазме МЭЛ выявлены поля *гранулярного эндоплазматического ретикулума* (ГЭР), митохондрии, рибосомы и полисомы, электронно-плотные гранулы. МЭЛ контактировали с эпителием в виде цитоплазматических отростков, взаимодействующих с эпителиальными клетками в определенных точках или же вклиниваясь вглубь цитоплазмы последних. Цитолемма некоторых этих отростков расплывчата. Часть МЭЛ взаимодействуют с эпителием в виде плотных и щелевых контактов, в цитоплазме отдельных секреторных клеток, контактирующих с лимфоцитами, определены вакуолеподобные образования, набухшие с просветленным матриксом митохондрии, отсутствие цитолеммы на определенных участках клетки или

расплывчатость ее контуров, гомогенизация цитоплазмы, в которой отмечены гетероморфные электронно-плотные гранулы. Обнаружены также МЭЛ, полностью окруженные цитоплазмой одной и той же эпителиальной клеткой, то есть явление эмпериполезиса. Данные изменения в отдельных эпителиальных клетках, с которыми указанные лимфоциты взаимодействуют путем внедрения в их цитоплазму отростков, характерны для гибнущих эпителиоцитов при контакте с ними цитотоксических лимфоцитов.

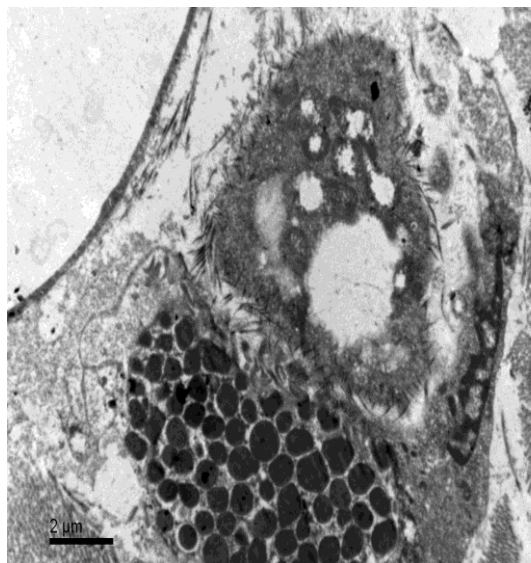


Рис. 3. Тучная клетка и макрофаг с околопротоковой строме молочной железы при фиброзно-кистозной болезни; контрастирование цитратом свинца; $\times 3000$

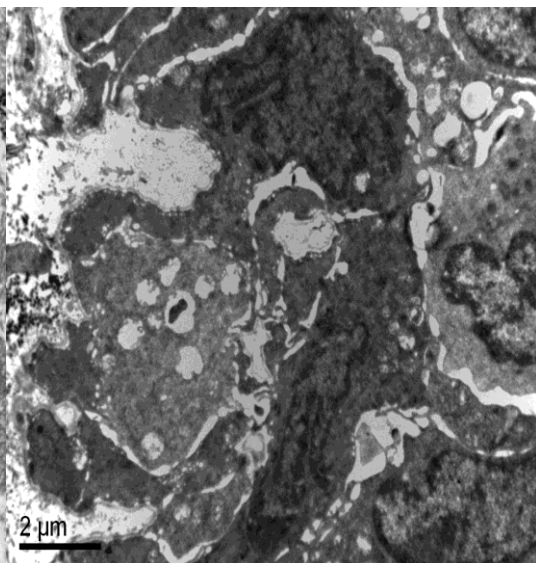


Рис. 4. миграция лимфоцитов в эпителий с формированием лимфо-эпителиальных контактов при фиброзно-кистозной болезни; контрастирование цитратом свинца; $\times 5500$

В строме пролиферативных форм ФКБ отмечены межклеточные контакты макрофагов и лимфоцитов с фибробластами – юными и коллагенобластами. Последнее, говорит о том, что в данном случае иммунная реакция направлена не на эпителиальный, а стромальный компонент. Это подтверждается тем, что морфогенез ФКБ во многом определяется структурно-функциональным состоянием фибробластов. Фибробласты взаимодействовали с макрофагами на большей протяженности в виде цитоплазматических выростов к плотного щелевого контакта. При этом в цитоплазме фибробластов определялись хорошо развитая с расширенными цистернами эндоплазматическая сеть, вакуоли, средней электронной плотности гранулы и митохондрии. В цитоплазме контактирующего макрофага – зонально расположенные митохондрии, расширенные цистерны эндоплазматического ретикулаума и электронно-плотные гранулы. Лимфоциты взаимодействовали с фибробластами путем плотных щелевых контактов и локального слияния цитолемм этих клеток. При этом на поверхности лимфоцитов определены единичные цитоплазматические отростки, а и их цитоплазме – электронно-плотные гранулы, рибосомы и полисомы, митохондрии и профили ГЭР; в фибробласте – локальное просветление цитоплазмы.

Таким образом, в указанных межклеточных контактах при ФКБ принимают участие юные фибробласты и коллагенобласты, что подтверждает существующую точку зрения о надзорной роли лимфоцитов и макрофагов за цитодифференцировкой фибробластов, с другой стороны не исключают факт наличия феномена эпителиально-мезенхимальной трансформации, что можно подтвердить в настоящее время ИГХ методиками.

При инфильтрирующей карциноме МЖ определяются тубулярные структуры с мономорфным гиперхромным атипическим эпителием в рыхлой многоклеточной соединительнотканной строме. Сосудистое звено системы кровотока в РМЖ представлено новообразованными сосудами, среди которых по структурно-функциональным признакам можно выделить следующие разновидности: сосуды типа протокапилляров, капилляров, синусоидов и венулоподобных микрососудов. Микрососуды капиллярного типа наиболее многочисленны (рис. 5) На срезах венулы округлой или вытянутой формы, определяется прорастание железисто-подобных комплексов из атипических клеток в просвет венулы. В РМЖ периваскулярная ткань в большинстве случаев, напоминала соединительную, содержащую рыхлые коллагеновые волокна с фрагментами растущих сосудов, участками некроза и клетками, которые можно расценить как фибробласты и макрофаги. Клеточное микроокружение венулы РМЖ представлено преимущественно фибробластами, макрофагами, единичными лимфоцитами. В исследованном материале раков молочной железы, обращает на себя внимание отсутствие перидцитов. Опухолевые клетки контактируют с эндотелиальными по средствам отростков последних, опухолевые клетки располагались близко к эндотелию, который был окружен электронноплотным материалом (рис.

6). В низкодифференцированных опухолях тканевые щели и каналы, или так называемые псевдососуды, содержат в просвете форменные элементы крови, ограничены цитолеммой опухолевых клеток.

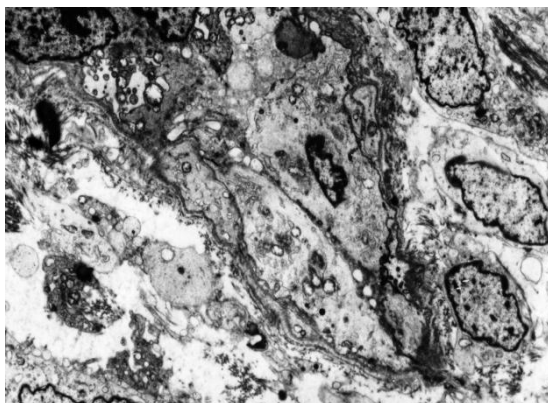


Рис. 5. Микрососуды капиллярного типа в опухолевом узле РМЖ. Контрастирование цитратом свинца $\times 2500$

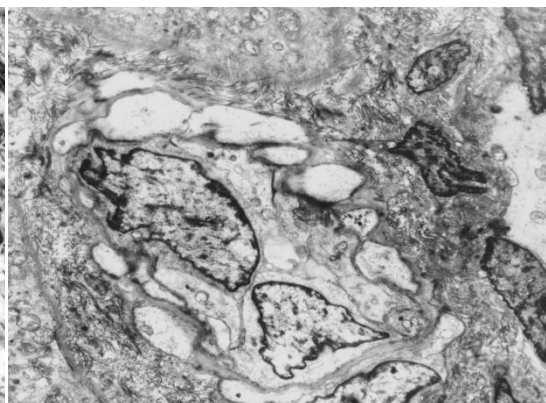


Рис. 6. Атипичные сосуды в контакте с опухолевой клеткой в строме РМЖ. Контрастирование цитратом свинца $\times 2500$

В инфильтрирующих карциномах МЖ отмечены лишь единичные точечные контакты между лимфоцитами и опухолевыми клетками. При этом ультраструктурных признаков, указывающих на цитотоксическое воздействие лимфоцитов на опухолевые клетки, не выявлено.

В просвете и периваскулярном пространстве кровеносных капилляров карцином не выявлены клетки крови, в том числе лимфоциты и макрофаги. При этом в микрососудах, преимущественно в сосудах капиллярного типа, инфильтрирующих РМЖ отмечены гомогенизация цитоплазмы эндотелия, появление в нем большого количества везикулярных структур, локальное слущивание эндотелия с базальной мембраны кровеносных капилляров и выраженные дефекты в эндотелии микрососудов (рис. 7), морфологически напоминающие новообразованные капилляры. Обращает на себя внимание отсутствие лимфоцитов и макрофагов как в просвете, так и в периваскулярном пространстве микрососудов и среди стромальных элементов и глыбок эластике. Фиброциты располагались среди большого количества коллагеновых и эластических волокон, что являлось характерным расположением фиброцитов только в строме РМЖ. Миофибробластоподобные клетки располагались большими группками, имели между собой клеточные контакты. Отмечалась плазматизация стромы (рис. 8). В материале РМЖ, обращает на себя внимание отсутствие перицитов. Опухолевые клетки контактируют с эндотелиальными по средствам отростков последних, опухолевые клетки располагались близко к эндотелию, который был окружен электронноплотным материалом.

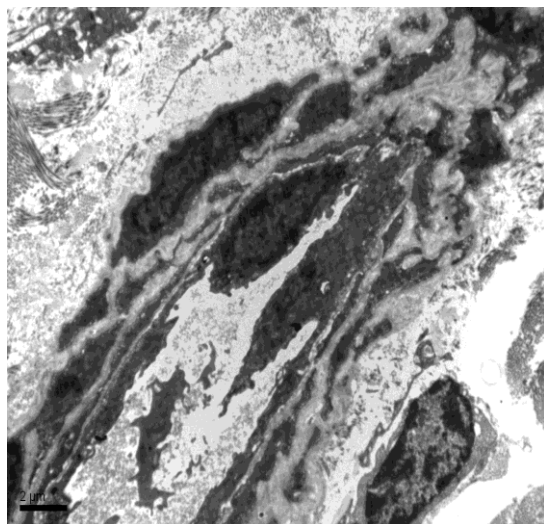


Рис. 7. Гомогенизация цитоплазмы эндотелия, появление в нем большого количества везикулярных структур, и выраженные дефекты в эндотелии микрососудов; контрастирование цитратом свинца; $\times 6500$

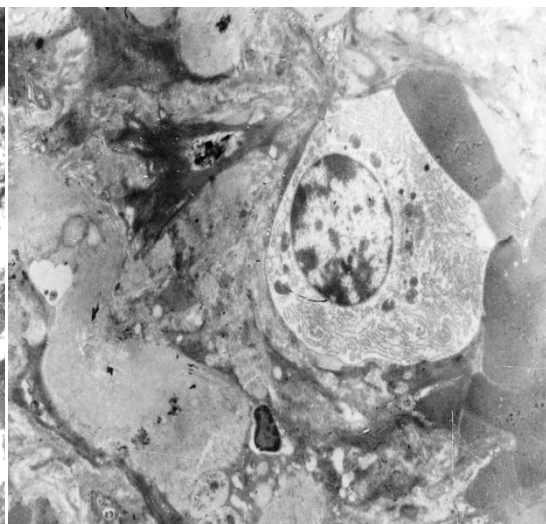


Рис. 8. Плазматизация стромы инфильтрирующего протокового рака молочной железы; контрастирование цитратом свинца; $\times 6000$

Поскольку морфология перицитов в интенсивно пролиферирующих тканях может быть весьма разнообразной, вплоть до морфологии типичных недифференцированных форм, а РМЖ достаточно полиморфен,

трудно найти морфологические критерии, которые с уверенностью могли бы диагностировать перидитарные клетки. Оформленная базальная пластинка сосуда опухолевой ткани молочной железы так же отсутствует. Функционирующие микрососуды опухолевой ткани остаются малодифференцированными сосудами капиллярного типа, в стенке которых отсутствуют перидиты и оформленная базальная пластинка.

Большинство лимфоцитов в клеточном микроокружении РМЖ, имеют признаки апоптотических клеток. Ядра приобретают лопастной вид, обычно далее происходит его коллапс и распад на микроядра. В клетках обнаруживается маргинация хроматина в виде полусфер или глыбок. На клеточной поверхности появляются вдавливания и выпячивания. В некоторых лимфоцитах обнаруживаются довольно глубокие вдавливания ядерных мембран, происходит фрагментация ядер и обнаруживаются фрагменты ядер, ограниченные мембраной внутри клетки. Среди тонких ультраструктурных изменений, характерных для поздних стадий апоптоза, обнаружено изменение цитолеммы и поверхностных структур. В первую очередь утрата микроворсинок и десмосом. На отдельных клетках появляются выпячивания и пузырьки на мембране. Нет четко видимых мембранных структур клетки – однако, наблюдаются крупные вакуоли. Но целостность мембран самих лимфоцитов не нарушена.

Таким образом, фиброзно-кистозная болезнь является факультативным предраком. Показано, что в строме ФКБ вокруг артериол выявляются фиброциты, фибробласты, лимфоциты, плазмоциты и макрофаги. В перикапиллярных пространствах происходят значимые для формообразовательных процессов при ФКБ изменения, сопровождающиеся сдвигами системы структурного гомеостаза в ткани МЖ при развитии в ней узловых формы ФКБ.

Система кровообращения в инфильтрующихся раках молочной железы включает в себя звено внесосудистого незамкнутого кровотока, представленное щелями и каналами, лишенными эндотелиальной выстилки, и сосудистое звено, состоящее из новообразованных микрососудов, различных по ультраструктурной организации и степени зрелости.

Сосудистое русло молочной железы при непролиферативных процессах, ФКБ и раке молочной железы характеризуется структурной и функциональной гетерогенностью, отражающей различия стромально-паренхиматозных отношений в микрорегионах опухоли, что проявляется чередованием этапов морфогенеза сосудистого русла: активации ангиогенеза, относительной дифференцировки сосудов и регрессии отдельных звеньев микроциркуляторного русла, формирование клеточных коопераций вокруг сосудов, формируя комплексы между клетками и сосудистыми элементами, а степень их выраженности в различных участках ткани МЖ зависит от степени прогрессии опухоли, её гетерогенности в целом.

Результаты настоящего исследования указывают на несостоятельность иммунологического надзора при инфильтрующихся РМЖ, что подтверждается определением лишь единичных контактов между раковыми и иммунокомпетентными клетками, отсутствием связей между лимфоцитами, макрофагами и плазмочитами. На это также указывает и отсутствие лимфоцитов и макрофагов как в просвете, так и в периваскулярном пространстве микрососудов, если исходить из того, что клетки, участвующие в иммунных реакциях, мигрируют из сосудистого русла. Не исключается, что интенсивный апоптоз в лимфоцитах ткани РМЖ – одна из причин прогрессии новообразования. Отмеченные ультраструктурные признаки иммунологической несостоятельности при РМЖ необходимо в дальнейшем учитывать при исследовании новообразования, так как состояние иммунного гомеостаза опухоли влияет на их прогноз.

Литература

1. *Абросимов, С.Ю.* Морфогенетические потенции коммуникационных систем при дисплазиях и фиброаденомах молочной железы / С.Ю. Абросимов, А.Е. Доросевич, О.А. Голубев // Арх. пат.– 1996.– № 3.– С. 33–37.
2. *Аничков, Н.М.* Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н.М. Аничков, И.М. Кветной, С.С. Коновалов.– СПб : «Издат-во «Прайм-ЕВРОЗНАК», 2004.– 224 с.
3. *Гурьева, В.А.* Фиброзно-кистозная болезнь (патогенез, классификация, диагностика, лечение) / В.А. Гурьева.– Барнаул, 2000.– 212 с.
4. *Доросевич, А.Е.* Коммуникационные системы и опухолевый рост: актовая речь / А.Е. Доросевич.– Смоленск, 2007.– 44 с.
5. *Журавлева, Т.Б.* Общие и частные вопросы воспаления и иммунитета / Т.Б. Журавлева.– М., 1988.– С. 16–21.
6. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of breast carcinoma / H. Zheng [et al.] // *Anticancer Res.*– 2006.– Vol. 26, N 5 A.– P. 3579– 3583.
7. *Ferriani, R.A.* Immunohistochemical localization of acidic and basic fibroblast growth factors in normal human endometrium and endometriosis and the detection of their mRNA by polymerase chain reaction / R.A. Ferriani, D.S. Charnock-Jones, A. Prentice // *Hum Reprod* 1998; 8: 11–16.
8. *Folkman, J.* Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease / J. Folkman // *Nature Med.*– 1995.– № 1.– P. 27–31.
9. Angiogenesis in the human female reproductive tract / J. Gordon [et al.] // *Obstet Gynecol Surv.*– 1995.–

№50.– P. 688–697.

10. *Conner, P.* Breast epithelial proliferation in postmenopausal women evaluated through fine-needle-aspiration cytology / P. Conner, L. Skoog, G. Soderqvist // *Climacteric.*– 2007.– Vol. 4.– № 1.– P. 7–12.

11. *Ervasti, J.M.* A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin / J.M. Ervasti, K.P. Compbell // *Journal of Cell Biology.*– 1993.– Vol. 122.– P. 809–823.

12. *Kubota, Y.* Role of laminin and basement membrane in the morphological differentiation of human endothelial cells into capillary-like structures / Y. Kubota, H.K. Kleinman, G. Martin, T. Lawley // *Journal of Cell Biology.*– 1988.– Vol. 107.– P. 1589–1598.

13. *Schoppmann, S.F.* Inflammatory stromal reaction correlates with lymphatic microvessel density in early-stage cervical cancer / S.F. Schoppmann, M. Schind, S. Breiteneder-Geleff et al. // *Anticancer Res.*– 2001.– Vol. 21.– № 5.– P. 3419–3423.