

ФАКТОРЫ РОСТА КАК БЕЗОПАСНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ВРАЧЕЙ-КОСМЕТОЛОГОВ

А. Д. Чернышева¹, Е. С. Воробьева², И. М. Афанасов², О. В. Сухоренкова³, Э. А. Баткаев³

¹ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина

и Ю. А. Овчинникова РАН; ²ООО «ДжиЭф Групп», ³Российский университет дружбы народов

Резюме.

Актуальность. Стремление людей выглядеть молодыми и здоровыми инициирует новые научные исследования и разработки в области косметологии и молекулярной биологии. Наиболее перспективным и бурно развивающимся направлением в «науке о красоте» является космецевтика с факторами роста. Однако, существует мнение, что косметические продукты с факторами роста могут нести в себе потенциальные риски.

Цель. Провести анализ результатов научных исследований из доступных источников литературы, которые опровергают или подтверждают факты существующих опасений о возможном влиянии факторов роста на развитие опухоли.

Материалы и методы. Проанализированы результаты научных исследований об экспериментальном изучении наиболее распространенных в космецевтической отрасли факторов роста, разобраны исследования их влияний на внутриклеточные процессы. Рассмотрены механизмы процесса образования опухолевой ткани.

Результаты. Не обнаружено обоснованных данных, подтверждающих онкогенность и прямое канцерогенное действие рассмотренных факторов роста в форме белковых субстанций. Отмечено, что опухолевые клетки меньше, чем нормальные зависят от недостатка факторов роста, и в ходе прогрессии приобретают способность к самостоятельному синтезу факторов для аутокринного самоподдержания. Показана эффективность ряда факторов роста как компонентов препаратов противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: космецевтика, факторы роста, онкогенез, безопасность.

GROWTH FACTORS AS A SECURITY TOOL OF COSMETOLOGIST

A. D. Chernysheva¹, E. S. Vorobeva^{2,3}, I. M. Afanasov², O. V. Sukhorenkova³, E. A. Batkaev³

¹The M. M. Shemyakin–Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; ²GF Group Limited Liability Company, ³RudnUniversity

Abstract.

Relevance. The desire to look young and healthy initiates new research and development in cosmetology and molecular biology. Cosmeceutics containing growth factors is the most perspective and rapidly developing branch in the «beauty science». Nevertheless some people argue that cosmetic products with growth factors may cause potential risks.

Objective. To analyze the results of scientific research literature of accessible sources which have the refuting or confirming facts of the existing concerns about the possible impact of growth factors on tumor genesis.

Results. The results of research of the experimental studies of the most common in the cosmeceutical industry growth factors were analyzed, the investigations of the effects of factors on intracellular processes were examined. The mechanisms of the formation of the tumor tissue were considered.

Conclusion. No confirmed evidence of oncogenicity and of direct carcinogenic effect by growth factors in the form of protein substances was revealed. It is noted that the tumor cells are less dependent on the lack of growth factors than normal cells and acquire the ability to synthesize independent autocrine factors for self-maintenance in the progression stage. The efficiency of a number of growth factors as a component of anti-tumor therapy drugs was shown.

Key words:

cosmeceutics, growth factors, oncogenesis, safety.

Увеличение продолжительности жизни ведет к постепенному старению населения планеты, что ставит новые задачи перед эстетической медициной, косметологией и биотехнологией. Требования стареющего населения значительно возросли за последние несколько десятилетий. Люди хотят оставаться активными и выглядеть настолько молодыми и здоровыми, насколько это возможно. Наиболее перспективным и бурно развивающимся на данный момент направлением в «науке о красоте» является космецевтика с факторами роста. В настоящее время факторы роста могут считаться лучшими компонентами косметики не только для борьбы с возрастными изменениями, но и для профилактики старения. Факторы роста играют основную роль в восстановлении и ремоделировании дермальной инфраструктуры, так как они регулируют пролиферацию фибробластов и синтез внеклеточного матрикса. Имеются доказательства того, что локальное применение факторов роста стимулирует омоложение фотостареющей кожи лица, улучшая ее клинический вид, включая новый синтез коллагена и уменьшение глубины морщин [1, 2]. Клинические данные, демонстрирующие роль факторов роста в процессах ранозаживления, открыли новую эру в антивозрастной терапии (или терапии против старения) [3]. В связи с тем, что некоторые опухолевые клетки могут иметь рецепторы к определенным факторам роста, в настоящий момент существует мнение, что космецевтика с факторами роста может нести в себе потенциальные риски. Данный обзор посвящен анализу современной научной литературы связанной с возможным иницированием и/или потенцированием опухолевого роста при применении факторов роста.

Научные данные о применении «космецевтиков» в академической дерматологии немногочисленны, и на данный момент нет ни одного гранта Национального института здоровья США (NIH), выделенного на исследования в области космецевтики. Тем не менее, на рынке продукции для омоложения кожи лица существует большое количество продуктов, содержащих один или несколько факторов роста в своем составе. Факторы роста секретируются разными типами клеток, включая кератиноциты, фибробласты и меланоциты, из которых состоят эпидермальный и дермальный слои кожи. Факторы роста и цитокины запускают комплексные взаимодействия, вовлеченные в процессы ранозаживления. Известно, что факторы роста, участвующие в процессах ранозаживления, стимулируют образование нового коллагена, эластина и глюкозаминогликана и участвуют в процессе ангиогенеза. Основной целью «приручения» этих молекул для их использования в антивозрастной терапии является стимуляция фибробластов с последующей пролиферацией кератиноцитов, приводящие в итоге к коллагенезу и ремоделированию внеклеточного матрикса. С возрастом количество факторов роста уменьшается,

процесс восстановления идет не так эффективно, как в молодости, что приводит к постепенному разрушению коллагена и видимым признакам старения — морщинам, пигментным пятнам, потере эластичности и огрубению. Обратить вспять процесс старения кожи можно, используя факторы роста, а вернее их потенциал активизировать процессы ранозаживления после таких процедур, как лазерный или химический пилинг [4]. В числе наиболее интересных с точки зрения применения в составе мультифакторной косметики можно назвать следующие факторы роста человека: эритропоэтин (ЕРО), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), факторы роста фибробластов 2 и 7 (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF).

Несмотря на то, что факторы роста уже применяются в косметологии [1], безопасность их использования в качестве антивозрастной терапии до сих пор вызывает вопросы. В связи с этим был проведен углубленный анализ научной литературы по результатам исследований каждого из указанных выше факторов роста, с использованием поисковых систем Google, Pubmed, а также ресурсов clinicaltrials.gov и www.fda.gov. В перечисленных источниках производился поиск информации об увеличении частоты спонтанных опухолей у трансгенных по гену того или иного фактора роста мышей, а также, о наличии одобренных и успешно применяемых в клинике лекарственных препаратов, в состав которых входят рассматриваемые ростовые факторы.

Первый и самый известный фактор роста, который более 20 лет применяется для лечения людей — эритропоэтин (ЕРО). ЕРО является ключевым регулятором образования эритроцитов. Обычно ЕРО начинает секретироваться клетками различных тканей организма в ответ на местную или общую гипоксию. ЕРО — важнейший препарат пожизненного применения для всех пациентов с острой почечной недостаточностью, проходящих процедуру гемодиализа и для пациентов со злокачественными опухолями во время тяжелой химиотерапии. Препарат производится десятками фармкомпаний, мировой объем продаж измеряется миллиардами долларов. Более 25 000 научных публикаций посвящено изучению роли и функций эритропоэтина. На сегодняшний день повышенной частоты развития опухолей вследствие применения эритропоэтина в литературе не описано.

Не менее известный и активно используемый в лечении пациентов со злокачественными опухолями белок — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста (G-CSF). G-CSF синтезируется стромальными и эндотелиальными клетками, фибробластами и моноцитами. Открытый более 30 лет назад [5], G-CSF — основной фактор роста, регулирующий

пролиферацию, дифференцировку и терминальное созревание миелоидных предшественников нейтрофильных гранулоцитов, а также стимулирующий разнообразные функции зрелых нейтрофилов. Рекомбинантный G-CSF применяется при заболеваниях, сопровождающихся миелосупрессией и инфекционными осложнениями, как например при химио- и радиотерапии рака, СПИДе, хронической нейтропении, апластической анемии, остром миелолейкозе, миелодиспластическом синдроме, а также при трансплантации костного мозга. На данный момент зафиксировано более 1000 клинических испытаний G-CSF.

Препарат G-CSF Филграстим [6] был одобрен FDA для терапии нейтропении, в том числе вызванной применением цитостатических лекарственных препаратов по поводу немиелоидных злокачественных новообразований еще в 1991 г. Гликозилированный рекомбинантный G-CSF продается под торговой маркой Граноцит (Ленограстим) в 74 странах мира [7]. Таким образом, G-CSF не только не приводит к образованию или прогрессии рака, а наоборот успешно используется при его терапии.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) синтезируется Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, моноцитами и фибробластами, стимулирует рост и дифференцировку гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов. GM-CSF был открыт в 1985 г. и активно используется в клинике с 1991 г. после того, как был одобрен FDA (торговое название — Лейкин). Применяется для борьбы с нейтропенией, вызванной противоопухолевой химиотерапией и лейкопенией, вызванной недостаточностью костномозгового кроветворения, также используется для терапии инфекционных заболеваний, и для восстановления кроветворения после аутотрансплантации. Основным фармакологическим эффектом известных на сегодняшний день препаратов GM-CSF — молграмостима, сарграмостима (Лейкина) — является повышение числа нейтрофилов в крови, восстановление миелоидного кроветворения [8].

Был проведен поиск опубликованных на данный момент научных работ на предмет возможной связи GM-CSF с повышенной частотой возникновения опухолей. Найдена только одна публикация [9], в которой авторы утверждают, что у трансгенных мышей, с искусственной повышенной экспрессией GM-CSF, повышается частота возникновения ДМБА-индуцированных опухолей. Однако, наблюдаемое увеличение количества опухолей у трансгенных животных скорее всего обусловлено наличием трансгена, приводящим к тотальной поломке генома случайным встраиванием в него вектора. Дело в том, что авторы проводили сравнение трансгенных мышей со здоровыми животными, а не с контрольными мышами, со встроенным пустым вектором. В этом случае всегда сложно сказать, был ли эффект вызван присутствием

интересующего гена, или это результат трансгена вектором, приводящей к генетическим поломкам.

Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), впервые описанный в 1989 г., является основным стимулятором васкулогенеза и ангиогенеза [10]. Существует несколько различных факторов семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста: VEGF-A; VEGF-B; VEGF-C; VEGF-D; VEGF-E и плацентарный фактор роста (PLGF). Наиболее изученным является белок VEGF-A, показавший себя мощным ангиогенным фактором в различных экспериментальных системах. VEGF-A ускоряет ранозаживление (например, диабетических язв) за счет стимуляции ангиогенеза, мобилизации и привлечения к месту поражения клеток костного мозга. Клинические испытания эффективности и безопасности рекомбинантного VEGF165 (Telbermin), применяемого местно для лечения невропатических диабетических язв стопы, продемонстрировали отсутствие побочных эффектов, что способствовало формированию положительной роли данного фактора в процессе ранозаживления [11]. В настоящее время идут клинические испытания эффективности и безопасности генной терапии VEGF165 (Neovasculgen) у пациентов с диабетическими язвами стопы.

В условиях нормального развития организма основным продуцентом VEGF-A являются макрофаги. Известно, что эндотелиальный фактор роста сосудов играет главную роль в неоангиогенезе [12]. В отсутствие кровоснабжения раковая опухоль не может вырасти более 1–2 мм в диаметре [13]. Патологический ангиогенез способствует прогрессированию опухоли через ряд процессов, ведущих к устойчивому воздействию ангиогенных факторов, что приводит к прорастанию новых кровеносных сосудов, обеспечивающих питание растущей опухоли, облегчая ее быстрый рост [14]. Повышая проницаемость сосудов, эндотелиальный фактор роста сосудов способствует экстравазации и метастазированию опухолевых клеток [15].

Таким образом, результаты вышеупомянутых исследований формируют оценку эндотелиального фактора роста сосудов как опасного с точки зрения онкологической угрозы белка и его использование в эстетической медицине и косметологии ограничивается. Однако, необходимо отметить, что в норме VEGF синтезируется, главным образом, макрофагами, тогда как опухолевые клетки приобретают способность синтезировать VEGF и использовать его в процессе неоангиогенеза, когда ситуация уже стала патологической [16]. Иными словами, чтобы VEGF способствовал развитию раковой опухоли, необходимо наличие этой опухоли. В условиях гипоксии, связанной с активной пролиферацией опухолевых клеток экспрессируется индуцируемый при гипоксии фактор 1 (hypoxia inducible factor-1 — HIF-1), который как раз и стимулирует экспрессию опухолевыми клетками VEGF-A, который, в свою очередь, запускает

ет сложную цепь событий, ведущих к образованию кровеносных сосудов и стромы [17]. Показано, что опухолевые эндотелиальные клетки обладают повышенной чувствительностью к VEGF и повышенным уровнем экспрессии VEGF рецепторов -1 и -2. [18]. То есть уже малигнизированные клетки начинают экспрессировать VEGF и/или VEGF рецепторы, что обеспечивает им самодостаточность в построении собственной сосудистой сети. В настоящее время разрабатываются и используются в клинической практике препараты, позволяющие ингибировать негативное действие VEGF [19, 20].

В результате поиска публикаций, которые продемонстрировали бы увеличение частоты опухолей у VEGF трансгенных мышей, были обнаружены две статьи. В первой работе [21] VEGF трансгенные мыши были скрещены с Min мышами (несущими мутацию в гене APC [APC] +/-, приводящую к спонтанному развитию опухолей кишечника). Авторы показали, что количество аденом кишечника у VEGF1-Min мышей в 6 раз превышало количество аденом у контрольных Min мышей. Однако, так же как и в случае с GM-CSF трансгенными мышами, описанными выше, не было поставлено корректного контроля с Min мышами, трансфицированными пустым вектором. Соответственно полученное увеличение частоты аденом скорее всего является результатом генетических нарушений, вызванных трансгенезом.

В другом исследовании [22] авторы скрестили VEGF165 (VEGF165 ген под контролем MMTV промотера) трансгенных мышей MMTV-VEGF с мышами MMTV — средний Т-антиген вируса полиомы (MT) для получения VEGF/MT трансгенов. Они наблюдали увеличение частоты, количества и размера опухолей молочной железы у VEGF/MT мышей по сравнению с однопометными MT контролями. Отсутствие сравнения с мышами, получившим пустым вектором, используемым для трансфекции VEGF, понижает степень доверия к полученным результатам. К тому же авторы также отмечают, что частота спонтанных опухолей у VEGF трансгенных мышей была такой же, как и у однопометных контрольных мышей в течение всего двухлетнего периода наблюдений.

Другим интересным с точки зрения регенеративной медицины и косметологии семейством факторов являются факторы роста фибробластов, включающее на данный момент 18 факторов, секретируемых кератиноцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками, хондроцитами и тучными клетками. Факторы роста фибробластов отвечают за пролиферацию фибробластов, которые в свою очередь участвуют в формировании внеклеточного матрикса, репарации повреждений кожи, стимуляции роста кератиноцитов и сосудов. В первую очередь это относится к фактору роста фибробластов 2 (FGF-2), который играет существенную роль в процессах ранозаживления, реэпителизации и ремоделирования тканей [23]. С точки зрения борьбы со старением

кожи использование FGF-2 представляется заслуживающей внимания и многообещающей стратегией, так как позволяет поддерживать уровень активности деления и синтеза фибробластов. *In vitro* исследования показали, что FGF-2 регулирует синтез различных компонентов внеклеточного матрикса, повышает подвижность кератиноцитов в процессе ре-эпителизации, усиливает миграцию фибробластов, ускоряет процессы ранозаживления в целом [24]. Применение данного фактора в терапии пролежней дало обнадеживающие результаты [25]. Клинические испытания продемонстрировали положительный эффект от использования FGF-2 у пациентов с ожогами 2 степени. Формирование грануляционной ткани и эпидермальная регенерация у пациентов, ожоги которых обрабатывались FGF-2, происходили значительно быстрее, чем у пациентов, получивших плацебо [26].

В настоящее время проводятся клинические испытания человеческого рекомбинантного FGF-2 под торговым названием Трафермин (Trafermin) для лечения пародонтоза. Это заболевание приводит к разрушению тканей пародонта, являясь основной причиной потери зубов у взрослых людей. Основная задача пародонтальной терапии сводится, таким образом, к регенерации тканей, утраченных вследствие пародонтита. М. Китакура с коллегами провели рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы для определения безопасности и эффективности клинического применения Трафермина. В нем приняли участие 328 взрослых пациентов с пародонтитом. Терапия FGF-2 приводила к существенному улучшению результата лечения по сравнению со стандартной терапией в отношении прироста кости через 36 недель после введения препарата [27].

Клиническое испытание, проведенное японскими учеными для оценки эффективности FGF-2 в лечении диабетических язв, выявило значительную разницу в скорости и эффективности заживления язв у пациентов, получивших FGF-2 в качестве терапии по сравнению с пациентами, получивших плацебо. Язвы, обработанные 0,01% rh-bFGF уменьшились в размере на 75% или более по сравнению с язвами, обработанными плацебо [28].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что FGF-2 уже активно используется в регенеративной биологии и медицине, и проведенные на данный момент клинические испытания подтверждают его безопасность. Однако, как и в случае с предыдущими факторами, необходимо убедиться в том, что экспрессия FGF-2 у трансгенных животных не повышает частоты возникновения опухолей.

В результате поиска была обнаружена одна публикация, в которой авторы для того, чтобы проанализировать возможную роль FGF-2 в прогрессии опухоли, использовали трансгенную мышиную модель (Tupr1-Tag), в которой опухоли формируются в пигментном эпителии сетчатки глаза. Чтобы понять, за-

висит ли формирование опухолей от FGF-2, были созданы FGF-2-дефицитные мыши. Опухолевый рост и выживаемость Tgfr1-Tag трансгенных животных, дефицитных по гену FGF-2 (FGF-2 $-/-$), были идентичны опухолевому росту и выживаемости Tgfr1-Tag трансгенных мышей с нормальной экспрессией FGF-2. Клеточные линии, выделенные из опухолей пигментного эпителия сетчатки контрольных и FGF-2- дефицитных мышей культивировались *in vitro*, и после того, как образовались пигментные васкуляризованные опухоли, были подкожно введены FGF-2 $-/-$ или FGF-2 $+/+$ голым мышам. Кинетика опухолевого роста не зависела от присутствия FGF-2. Авторы делают вывод о том, что FGF-2 не вызывает трансформации пигментного эпителия сетчатки глаза, и «опухолевый рост в целом не зависит от FGF-2» [29].

Еще один член семейства факторов роста фибробластов — фактор роста фибробластов 7 (FGF-7) — играет важную роль в ре-эпителизации, стимулируя пролиферацию и миграцию кератиноцитов [30]. Он также усиливает транскрипцию факторов, участвующих в детоксификации свободных радикалов кислорода, что приводит к подавлению апоптоза кератиноцитов и тем самым сохраняет их для ре-эпителизации [31]. Одобренный FDA человеческий рекомбинантный FGF-7 под торговым названием Палифермин (Palifermin) с 2004 года используется для предотвращения и лечения орального мукозита у пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями крови во время химио- или радио-терапии.

Обоснованных данных в литературе, которые демонстрировали бы увеличение частоты спонтанных опухолей у животных, трансгенных по гену FGF-7 не обнаружено.

Наиболее перспективным с точки зрения регенеративной медицины и косметологии является эпидермальный фактор роста (EGF). EGF играет важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, так как он регулирует пролиферацию, рост и миграцию эпителиальных клеток. Он также участвует в процессах ангиогенеза, ранозаживления и регенерации тканей. Рекомбинантный человеческий EGF стимулирует заживление поврежденных слизистых оболочек [32; 33]. Клинические испытания доказали эффективность и безопасность применения рекомбинантного человеческого EGF в лечении вызванного радио-терапией мукозита у больных раком головы и шеи [34]. Также успешно проводятся клинические испытания EGF для лечения хронических диабетических язв стопы [35, 36]. EGF борется с клиническими проявлениями пурпурозного дерматита, способствуя утолщению кожи [37]. EGF так же значительно уменьшает время заживления кожных язв у больных вульгарной пузырчаткой [38]. Целый ряд клинических испытаний доказал эффективность и безопасность использования EGF для терапии язв и повреждений желудочно-кишечного тракта [39, 40].

Является ли использование EGF в клинике безопасным с точки зрения потенцирования опухолевой трансформации? Существует ряд экспериментальных данных, указывающих на роль EGF в промотировании рака, однако ни в одном из экспериментов не показано иницирование молекулами EGF образования раковых опухолей. Так, классические эксперименты демонстрируют участие EGF в развитии опухолевого процесса, индуцированного химическими или вирусными агентами [41]. Однако эти данные вряд ли могут ретранслироваться в реальную клиническую ситуацию, так как существуют многочисленные эндогенные механизмы, предохраняющие нормальные клетки от не запрограммированного митогенного триггера. Клинические же данные свидетельствуют о том, что безопасность EGF проверена временем и многочисленными клиническими исследованиями.

Так, EGF активно используется с 1989 г. как местно — для улучшения заживления ран (16 клинических отчетов), так и внутривенно, орально или ректально — для лечения желудочно-кишечных язв (11 клинических отчетов). Отсутствие побочных эффектов продемонстрировано теми исследованиями, в которых пациентов наблюдали в течение 12 и 24 месяцев после лечения. При этом не обнаружено ни одного клинического отчета, который связывал бы клиническое использование EGF с раком. Многоцентровое общенациональное исследование на Кубе показало, что 15 лет использования сульфадиазина серебра с EGF в лечении ожогов не привело к росту опухолевых заболеваний у пациентов по сравнению с контролями [42].

Существует целый ряд доклинических исследований, доказывающих, что EGF не обладает генотоксическим, мутагенным или цитотоксическим эффектом [43]. Более того, есть данные о том, что EGF может играть протективную роль в случае с химически-индуцированным раком прямой кишки [44]. Все эксперименты с животными, получавшими EGF системно в течение длительного времени, демонстрировали доза-зависимую и обратимую гиперплазию эпителиальных органов, не сопровождающуюся фенотипической дифференцировкой [45, 46].

Наиболее убедительным аргументом, подтверждающим безопасность EGF, является тот факт, что повышение экспрессии EGF у трансгенных мышей приводит к замедлению их роста и бесплодию, но не приводит к развитию опухолей [47].

Не секрет, что во многих эпителиальных опухолях человека рецептор к EGF амплифицирован или сверхэкспрессирован, и сигнальная система полностью расбалансирована [48]. Совершенно очевидно, что в таком случае любая терапия, включающая EGF или любой другой фактор роста, абсолютно противопоказана. В любом случае, перед назначением EGF или какого-либо другого фактора, необходимо удостовериться в том, что данный пациент не страдает

онкологическими заболеваниями и не имеет к ним генетической предрасположенности. На самом деле, данное правило в равной степени должно применяться и ко всем одобренным препаратам, включая гормоны, мутагены и митогены.

В результате проведенного анализа литературных данных не выявлено убедительных и однозначных фактов, которые напрямую указывали бы на онкогенность рассмотренных выше факторов роста. Напротив, были обнаружены исследования, подтверждающие безопасность и эффективность применения многих факторов в клинике. Следует отметить, что современная концепция развития опухоли основывается на постулате о том, что поломки в генетическом материале клеток (точечные мутации, хромосомные aberrации и т.п.) являются ключевым драйвером злокачественной трансформации или переходу нормальной клетки в опухолевую [49]. Обычно требуется 4—6 генетических поломок для того, чтобы началась злокачественная трансформация клетки, в то время как для того, чтобы эти изменения произошли, индивидуальная клетка должна быть изначально генетически нестабильной [50, 51]. Генетические изменения запускают множественную череду событий, ведущую к нарушению механизмов контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток и в конце концов к возникновению опухоли. В ходе опухолевой прогрессии злокачественные клетки приобретают ряд свойств, обеспечивающих неограниченный рост опухоли. К ним относятся immortalization клеток, потеря контактного ингибирования, потеря способности клеток к дифференцировке, ингибирование

апоптоза [52], способность к метастазированию, способность стимулировать ангиогенез, а также самодостаточность в пролиферативных сигналах. Последнее свойство означает пониженную потребность опухолевых клеток во внешних сигналах, необходимых им для роста и размножения, в первую очередь, факторов роста [53]. Опухолевые клетки способны размножаться в среде с содержанием ростовых факторов в десятки и сотни раз меньшем, чем необходимо для пролиферации нормальных клеток. Такая пониженная потребность в ростовых факторах достигается неправильной работой системы внутриклеточной сигнализации [54] приводящей к секреции необходимых факторов роста самими трансформированными клетками; увеличению количества рецепторов факторов роста; запуску в отсутствие факторов роста цепи событий, аналогичной той, которая в норме инициируется связыванием факторов роста со своими рецепторами.

Таким образом, мутации в генах приводят в итоге к автономии от факторов роста, сопровождающейся амплификацией митогенных сигналов, генерируемых фактором роста и/или его рецептором. То есть факторы роста оказываются вовлеченными в процесс онкогенеза, когда он уже запущен, и опухоль всю прогрессирует [55]. Применение же факторов роста, согласно результатам обзора, не может запустить злокачественную трансформацию и неконтролируемое деление клеток, так как к развитию рака приводят мутации на уровне рецепторов или непосредственно в ядре клетки, сами по себе факторы роста действуют только в рамках физиологического состояния клеток.

Литература

1. Mehta R.C., Fitzpatrick R. E. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatol. Ther.* 2007 Sep-Oct; 20(5):350—9.
2. Fitzpatrick R.E., Rostan E. F. Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2003 Apr; 5(1):25—34.
3. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.* 2003; 83:835—870
4. Gold M.H., Katz B. E., Cohen J. L., Biron J. Human growth factor cream and hyaluronic Acid serum in conjunction with micro laser peel: an efficient regimen for skin rejuvenation. *Clin. Aesthet. Dermatol.* 2010 Dec; 3(12): 37—42.
5. Nagata S., Tsuchiya M., Asano S., Kaziro Y., Yamazaki T., Yamamoto O., Hirata Y., Kubota N., Oheda M., Nomura H. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature* 1986; 319 (6052): 415—8.
6. Welte K., Gabrilove J., Bronchud M. H., Platzer E., Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood.* 1996; 88:1907
7. Mitchell S., Li X., Woods M., Garcia J., Hebard-Massey K., Barron R., Samuel M. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: A systematic review. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2016 Jan 13
8. Mehta H.M., Malandra M., Corey, S.J. (2015). G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J. Immunol.* 2015;195, 1341—9.
9. Mann A., Breuhahn K., Schirmacher P., Wilhelm A., Beyer C., Rosenau A., Ozbek S., Rose-John S., Blessing M. Up- and down-regulation of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor activity in murine skin increase susceptibility to skin carcinogenesis by independent mechanisms. *Cancer Res.* 2001 Mar 1; 61(5):2311—9.
10. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney International*, Vol. 56 (1999), 794—814.
11. Hanft J., Pollak R., Barbul A., van Gils C., Kwon P., Gray S., et al. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers. *J. Wound Care.* 2008;17(1):30—32. 34—7.
12. Moens S., Goveia J., Stapor P. C., Cantelmo A. R., Carmeliet P. The multifaceted activity of VEGF in angiogenesis -Implications for therapy responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014 Aug;25(4):473—82.
13. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist.* 2004; 9: 2—10
14. Dvorak H. F. Tumor Stroma, Tumor Blood Vessels, and Antiangiogenesis Therapy. *Cancer J.* 2015 Jul-Aug; 21(4):237—43. 2015 Jul-Aug;21(4):237—43.
15. Weis S., Cui J., Barnes L., Cheresh D. Endothelial barrier disruption by VEGF mediated Src activity potentiates tumor cell extravasation and metastasis. *J. Cell Biol.* 2004 Oct 25;167(2):223—9.

16. Dvorak H. F. Rous-Whipple Award Lecture. How Tumors Make Bad Blood Vessels and Stroma. *American Journal of Pathology*. 2003. — Vol. 162. — N. 6. — P. 1747—1757.
17. Forsythe J.A., Jiang B. H., Iyer N. V., et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol. Cell Biol*. 1996;16:4604—13
18. Matsuda K., Ohga N., Hida Y., Muraki C., Tsuchiya K., Kurosu T., Akino T., Shih S. C., Totsuka Y, Klagsbrun M., Shindoh M., Hida K. Isolated tumor endothelial cells maintain specific character during long-term culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Apr 16;394(4):947—54.
19. Жукова Л. Г. Бевацизумаб в лечении HER2-негативного метастатического рака молочной железы: современные данные об эффективности и безопасности // *Клиническая онкология*.— 2010. — Т. 12.— № 3. — С. 19.
20. Тиллиб С. В. и др. Нанокристаллы для детекции и блокирования биологической активности фактора роста эндотелия сосудов А165 человека // *Биохимия*.— 2012. — Т. 77.— № 6. — С. 659—665.
21. Boquoi A. L., Jover R., Chen T., Pennings M., Enders G. H. Transgenic expression of VEGF in intestinal epithelium drives mesenchymal cell interactions and epithelial neoplasia. *Gastroenterology*. 2009 Feb;136(2):596—606.
22. Schoeffner D.J., Matheny S. L., Akahane T., Factor V., Berry A., Merlino G., Thorgerisson U. P. VEGF contributes to mammary tumor growth in transgenic mice through paracrine and autocrine mechanisms. *Lab Invest*. 2005 May;85(5):608—23.
23. Powers C., McLeskey S., Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr Relat Cancer*. 2000; 7:165—197.
24. Sasaki T. The effects of basic fibroblast growth factor and doxorubicin on cultured human skin fibroblasts: relevance to wound healing. *J Dermatol*. 1992; 19:664—66.
25. Ohura T., Nakajo T., Moriguchi T., Oka H., Tachi M., Ohura N., et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor on pressure ulcers: case-control pairing study using a new evaluation method. *Wound Repair Regen*. 2011; 19(5):542—50.
26. Fu X., Shen Z., Chen Y., Xie K., Guo Z., Zhang M., et al. Randomized placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second degree burns. *Lancet*. 1998; 352:1661—64.
27. Kitamura M. et al. Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Intra-bony Defects. *J Bone Miner Res*. 2016 Apr;31(4):806—14.
28. Uchi H., Igarashi A., Urabe K., Koga T., Nakayama J., Kawamori R., et al. Clinical Efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcers. *Eur. J. Dermatol*. 2009; 19(5):461—68.
29. Foletti A., Ackermann J., Schmidt A., Hummler E., Beermann F. Absence of fibroblast growth factor 2 does not prevent tumor formation originating from the RPE. *Oncogene*. 2002 Mar 14; 21(12):1841—7.
30. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008; 16:585—601.
31. Raja K. S., Garcia M., Isseroff R. Wound re-epithelialization: modulating keratinocyte migration in wound healing. *Front Bio Sci*. 2007; 12:2849—28.
32. Procaccino F., Reinshagen M., Hoffmann P., Zeeh J. M., Lakshmanan J., McRoberts J.A., Patel A., French S., Eysselein V. E. Protective effect of epidermal growth factor in an experimental model of colitis in rats. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):12—7.
33. Girdler N.M., McGurk M., Aqual S., Prince M. The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration. A phase I clinical trial. *Am. J. Clin. Oncol*. 1995 Oct;18(5):403—6.
34. Hong J.P., Lee S. W., Song S. Y., Ahn S. D., Shin S. S., Choi E. K., Kim J. H. Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies. *European Journal of Cancer Care*: 18, 636—641.
35. Dumantepe M., Fazliogullari O., Seren M., Uyar I., Basar F. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers. *Growth Factors*. 2015 Apr; 33(2):128—32.
36. Mohan V. K. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN150): effect on healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2007 Dec; 78(3):405—11.
37. McKnight B., Seidel R., Moy R. Topical Human Epidermal Growth Factor in the Treatment of Senile Purpura and the Prevention of Dermatoporosis. *J. Drugs Dermatol*. 2015 Oct;14(10):1147—50.
38. Tabrizi M.N., Chams-Davatchi C., Esmaeeli N., Noormohammadpoor P., Safar F., Etemadzadeh H., Ettehadhi H. A., Gorouhi F. Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, randomized, controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2007 Jan; 21(1):79—84.
39. Palomino A. et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial examining the effect of oral human recombinant epidermal growth factor on the healing of duodenal ulcers. *Scand. J. Gastroenterol*. 2000 Oct; 35(10):1016—22.
40. Sullivan P.B., Lewindon P. J., Cheng C., Lenehan P. F., Kuo B. S., Haskins J. R., Goodlad R. A., Wright N. A., de la Iglesia F. A. Intestinal mucosa remodeling by recombinant human epidermal growth factor (1—48) in neonates with severe necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg*. 2007 Mar; 42(3):462—9.
41. Stoscheck C.M., King L. E. Role of epidermal growth factor in carcinogenesis. *Cancer Res*. 1986; 46:1030—37.
42. Berlanga-Acosta J., Gavilondo-Cowley J., López-Saura P., González-López T., Castro-Santana M.D., López-Mola E., Guillén-Nieto G., Herrera-Martinez L. Epidermal growth factor in clinical practice — a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J*. 2009 Oct;6(5):331—46.
43. Maraschin R., Bussi R., Conz A., Luciana O., Pirovano R., Nyska A. Toxicological evaluation of u-hEGF. *Toxicol Pathol* 1995;23(3):356—66.
44. Reeves J.R., Richards R. C., Cooke T. The effects of intracolonic EGF on mucosal growth and experimental carcinogenesis. *Br J Cancer* 1991;63:223—6.
45. Kissmeyer-Nielsen P., Vinter-Jensen L., Smerup M. Effects of longterm epidermal growth factor treatment on the normal rat colon. *Gut*. 1996; 38:582—6.
46. Vinter-Jensen L., Juhl C. O., Poulsen S. S., Djurhuus J. C., Dajani E. Z., Nexø E. Chronic administration of epidermal growth factor to pigs induce growth especially of the urinary tract with accumulation of epithelial glycoconjugates. *Lab. Invest*. 1995; 73:788—93.
47. Chan S.Y., Wong R. W. Expression of epidermal growth factor in transgenic mice causes growth retardation. *J. Biol. Chem*. 2000 Dec 8; 275(49):38693—8.
48. Arteaga C. L. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist* 2002; 7:31—9.

49. 49. Berger A.H., Knudson A. G., Pandolfi P. P. A continuum model for tumour suppression. *Nature*. 2011;476: 163—169.
50. 50. Loeb L. A. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res.* 1991;51:3075—9.
51. 51. Owens D.M., Caroline Wei S. J., Smart R. C. Carcinogenesis: A multihit, multistage model of chemical carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999;9:1837—44.
52. 52. Кохно А. В. и др. Апоптоз и пролиферативная активность клеток костного мозга у больных апластическими синдромами по данным трепанобиопсии //Терапевтический архив.— 2001.— № . 7. — С. 51.
53. 53. Sporn M.B., Roberts A. B. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985;313:745—7
54. 54. Куликова К. В. и др. Внутрядерная локализация β-катенина не может считаться достаточным условием для активности канонического сигнального пути Wnt в клеточных линиях меланомы человека //Молекул. биол.— 2011.— № . 45. — С. 884—891.
55. 55. Куликова К. В. и др. Сигнальный путь Wnt и его значение для развития меланомы //Современные технологии в медицине.— 2012.— № . 3.