

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО КАК НОВЫЙ ОБЪЕКТ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ
(научный обзор)

А.С. ДЗАСОХОВ

*ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»,
ул. Карбышева, д. 6, г. Балашиха, Московская область, Россия, 143900, e-mail: apprentice@list.ru*

Аннотация. В кратком научном обзоре приведены основные положения молекулярно-генетической теории канцерогенеза. Приведены данные по наличию надклеточных механизмов регуляции тканевого гомеостаза, которые могут объясняться молекулярно-генетическим подходом. Приводятся данные по интерпретации господствующей теории онкогена на основе иных патогенетических механизмов, что позволяет продолжить разработку тканевой теории канцерогенеза. Описаны современные представления о структурно-функциональных характеристиках микроциркуляторного русла. Приводятся убедительные, в том числе авторские данные по влиянию оксигенотерапии (нормобарической и гипербарической оксигенации), модуляции антиокислительной активности опухоли, по управляемой дифференцировке злокачественных клеток хирургическим способом (путём изменения антеградного кровотока на ретроградный при помощи сосудистого реверса). Определена значимость микроциркуляторного звена тканевого гомеостаза. Описано значение гиперэкспрессии гена фактора роста эндотелия сосудов в канцерогенезе и формировании вторичной опухолевой микроциркуляции. Приведено патогенетическое обоснование анти-VEGF терапии бевацизумабом злокачественных новообразований с точки зрения тканевого подхода к канцерогенезу. Сформулированы основные положения микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза.

Ключевые слова: микроциркуляция, оксигенотерапия, сосудистый реверс, молекулярно-генетическая теория канцерогенеза, тканевая теория канцерогенеза, вторичное микроциркуляторное русло, перекисное окисление липидов, антиокислительная активность опухоли, VEGF, анти-VEGF терапия, бевацизумаб, микроциркуляторно-тканевая теория канцерогенеза.

MICROVASCULAR BED AS A NEW OBJECT TO THE TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS
(scientific review)

A.S. DZASOKHOV

*Moscow Regional Oncological Dispensary, Karbyshev Str., 6, Balashikha, Moscow region, Russia, 143900,
e-mail: apprentice@list.ru*

Abstract. This brief scientific review presents the main provisions of molecular-genetic theory of carcinogenesis. The review contains data on the presence of supra-cellular mechanisms of regulation of tissue homeostasis, which can be explained from the perspective of molecular-genetic approach, as well as data on the interpretation of the dominant theory of carcinogenesis based on other pathogenetic mechanisms that allows the author to continue developing of tissue theory of carcinogenesis. Modern concepts of structural and functional characteristics of the microcirculatory channel are described. In the review the author provides convincing data, including its own data on the oxygen therapy effect (normobaric and hyperbaric oxygen therapy), on modulation of antioxidant activity of the tumor, on controlled differentiation of malignant cells by means of surgical method (by changing antegrade blood flow in the retrograde through vascular reverse). The importance of microcirculatory level of tissue homeostasis is defined. The review describes the significance of hyper-expression of this gene in the gene for factor vascular endothelial growth in carcinogenesis and forming a secondary tumor microcirculation. The author gives pathogenetic substantiation of anti-VEGF therapy of malignant tumors by bevacizumab from the point of view of tissue approach to carcinogenesis. The main provisions of microcirculatory tissue theory of carcinogenesis are formulated.

Key words: microcirculation, oxygen therapy, vascular reverse, molecular-genetic theory of carcinogenesis, tissue theory of carcinogenesis, secondary microvascular bed, lipid peroxidation, antioxidant activity of tumors, VEGF, anti-VEGF therapy, bevacizumab, microcirculatory-tissue theory of carcinogenesis.

Основной актуальной патогенетической концепцией возникновения и развития злокачественных новообразований является *молекулярно-генетическая теория* или *теория молекулярного канцерогенеза*.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

Однако существующая концепция не позволяет представить полную и последовательную картину клеточных и тканевых трансформаций, приводящих к развитию злокачественной опухоли [28, 34].

Основой *молекулярно-генетической теории канцерогенеза* является утверждение о том, что возникновение злокачественной опухоли обусловлено необратимыми изменениями онкогенов ДНК в определенной популяции генов.

Концепция онкогена была сформулирована в 1990 г. И. Ф. Сейцем. Согласно этой теории источник канцерогенеза заключен в геноме нормальной клетки, а импульс, инициирующий процессы канцерогенеза, приходит извне. Причиной трансформации нормальных клеток в злокачественные по И. Ф. Сейцу является активация пролиферативных процессов химическими, физическими и биологическими факторами (канцерогенами) собственных генов клетки (протоонкогенов), в обычных условиях контролирующей дифференцировку, созревание и пролиферацию клеток. Активация протоонкогенов проявляется в количественном или качественном изменении их собственной структуры, а затем и структуры кодируемых ими белков [28].

Одним из дискуссионных с точки зрения *молекулярно-генетической теории* моментов является отсутствие четких представлений о патогенетической роли механизмов контроля клеточной пролиферации в опухолевом росте, а также отсутствие представлений об уровне контроля пролиферативной активности ткани.

Достоверно установлено значительное разнообразие и разнородность канцерогенных факторов, вариантов начальных этапов канцерогенеза и дальнейшего прогрессирования злокачественного процесса. Однако в рамках теории онкогена универсальной теории канцерогенеза не существует, как и не существует представлений о «механизме общего знаменателя» в отношении канцерогенов различного происхождения. Универсальная теория канцерогенеза должна представить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных канцерогенных факторов и онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату. В 1997 г. Черезовым А. Е. было установлено, что искомым патогенетический механизм «общего знаменателя» заключен не в геноме клетки, как предполагалось ранее, а связан с *тканевым гомеостазом* и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации [28, 34].

Известно, что основным патогенетическим механизмом канцерогенеза является нарушение контроля пролиферации. *Молекулярно-генетическая теория* объясняет это явление повреждением генома клетки: мутациями в 3-4 онкогенах и последующими необратимыми и прогрессивно нарастающими изменениями генома злокачественной клетки. Однако прямой связи между нарушениями пролиферации и изменениями генома не прослежено. Принципиально противоречит теории онкогена известный факт: контроль пролиферации клеток осуществляется *надклеточными* механизмами *тканевого гомеостаза*, регулирующего и синхронизирующего митотическую активность различных групп клеток относительно друг друга. Собственные данные, полученные автором спектрофотометрическим исследованием деградации РНК злокачественных опухолей яичников, демонстрируют ярко выраженную разнородность генетического материала в пределах одного опухолевого образования, различие в деградации РНК первичной опухоли и её метастазов [9, 36, 39]. Данный факт трудно объяснить с точки зрения *молекулярно-генетической теории канцерогенеза*, при этом он четко укладывается в теорию тканевого канцерогенеза, с точки зрения которой, генетические отличия опухолевой ткани от нормальной, и генетическая разнородность опухолевой ткани являются не первичными детерминантами опухолевого процесса, а вторичными изменениями генетического аппарата клеток в процессе прогредиентно нарастающей пролиферации.

Принципиальное различие *молекулярно-генетической* и *тканевой* теорий канцерогенеза заключается в том, что согласно *тканевой теории* опухолевая трансформация клетки является обратимым явлением. При индукции дифференцировки злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность. *Молекулярно-генетическая теория* постулирует необратимость озлокачествления клетки вследствие прогрессирующей дедифференцировки и так называемой эмбрионализации ткани опухоли. Слабым местом теории онкогена является то, что даже очевидные факты нормализации клеток в русле этой теории объясняются фенотипической нормализацией, отрицая возможность полной генетической нормализации, так как иная трактовка опровергала бы основные постулаты теории онкогена. *Тканевая теория* канцерогенеза не отвергает теорию онкогена, а интерпретирует ее на другой патогенетической основе. Известно, что ряд свойств злокачественных клеток присущ нормальным клоногенным стволовым клеткам, трансформирующимся в злокачественную опухоль при нарушении тканевого контроля. Иными словами свойства самой клетки являются необходимым, но не единственным условием канцерогенеза. Помимо этого необходимым условием канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза [3, 28]. В процессе канцерогенеза разрушение тканевого гомеостаза происходит посредством эмбрионализации («омоложения») клеток под действием неконтролируемой пролиферации стволовых клеток вследствие выведения их из-под тканевого контроля [3, 11, 12, 24, 28, 35].

При сохранном тканевом гомеостазе клоногенные клетки и дифференцированные клетки находятся в динамическом равновесии, регулируемом при помощи системы «факторы роста – кейлоны» по ме-

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

ханизму отрицательной обратной связи. При этом факторы роста оказывают стимулирующее действие на пролиферацию, кейлоны – угнетающее. Иными словами, при повреждении или естественном отмирании дифференцированных клеток факторы роста стимулируют пролиферацию стволовых клеток, по мере нарастания которой кейлоны подавляют её. Построение универсальной теории канцерогенеза требовало выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных онкогенов, нивелирующий действие различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату. При изучении доступной литературы обнаружено, что искомым патогенетический механизм «общего знаменателя» выявлен не в геноме клетки, как предполагалось ранее, а связан с тканевым гомеостазом и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации. В рамках теории тканевого канцерогенеза Черезовым А. Е. (1997) было сформулировано понятие «канцерогенного профиля», подтвержденное в последующих исследованиях. Канцерогенный профиль – это неспецифическое длительное воздействие на ткань, характеризующееся определённой силой, длительностью воздействия и величиной временных промежутков между эпизодами воздействия. Тот факт, что рак могут вызывать абсолютно разные канцерогены, необъясним с точки зрения теории онкогена. Согласно тканевой теории общий знаменатель (неспецифический характер канцерогенеза) заключается именно в канцерогенном профиле, определяющую роль которого заключается в интенсивности воздействия на ткани и длительности этого процесса, что напрямую коррелирует с характером пролиферации. При этом природа раздражающего фактора имеет лишь опосредованное значение. Особенность этой закономерности заключается в парадоксальной с позиций теории онкогена ситуации, при которой канцероген с недостаточным канцерогенным профилем не вызывает канцерогенного эффекта, а фактор не являющийся канцерогеном в обычных условиях (например гормон) при устойчивом канцерогенном профиле вызывает развитие злокачественной опухоли [27, 28].

В процессе воздействия на ткань развивается компенсаторная пролиферация ткани, представляющая собой защитную реакцию ткани на повреждающие воздействия различной природы. Неспецифический характер компенсаторной пролиферации соответствует представлению о «механизме общего знаменателя».

С позиций теории онкогена фактор, осуществляющий нивелировку, унификацию действия канцерогенов, действует непосредственно в клетке, и связан с активизацией онкогенов, вызывающей последующие генетические изменения. Однако патологическая активизация онкогенов является конечным результатом трансформации (неизвестным остается сам механизм трансформации), и она не раскрывает механизма действия и унификации канцерогенов. Этот аргумент усиливается, если учесть специфичность молекулярно-генетических процессов, что не соответствует большому разнообразию канцерогенных факторов. Таким образом, общий знаменатель на уровне отдельной клетки обнаружить не удастся, что опровергает теорию онкогена в части патогенетического обоснования «пусковых» механизмов канцерогенеза [28].

Тканевая теория представляет канцерогенез в виде последовательно развивающихся событий:

1. канцерогенный фактор действует в соответствии с канцерогенным профилем;
2. канцерогенный профиль воздействия вызывает повреждение и (или) гибель клеток, либо оказывает митогенное воздействие;
3. в ответ на действие канцерогенного профиля развивается хроническая компенсаторная пролиферация ткани;
4. возникает обратимое нарушение дифференцировки клеток, формируется репуляция клеток в сторону всё менее дифференцированных клеток, формируется пул дедифференцированных клеток;
5. происходит эмбрионализация ткани, из-за которой клетки теряют черты, свойственные дифференцированным «подконтрольным» надклеточной регуляции клеткам. Исчезают молекулы адгезии и рецепторы на клеточной мембране (что обеспечивает мобильность эмбрионализированной клетки и последующее метастазирование, а также автономность клетки и невосприимчивость к внешним регуляторным сигналам);
6. эмбрионализация ткани приводит к нарушению структуры и функции тканевого гомеостаза, нарушению отрицательной обратной связи (кейлоны), контролирующей деление стволовых (клоногенных) клеток. По Черезову А. Е. эмбрионализация ткани и дедифференцировка клеток лишают клеток рецепторного аппарата, способного воспринимать регулирующее действие системы «факторы роста – кейлоны». Происходит сдвиг равновесия «факторы роста–кейлоны»;
7. клоногенные клетки (стволовые и коммитированные) выходят из-под тканевого контроля, действие их собственных активизированных онкогенов приводит к злокачественному росту, инвазии и метастазированию на фоне потери ими адгезивных свойств.

С точки зрения тканевой теории огромная роль как поддержания гомеостаза в ткани, так в опухолевом росте играет микроциркуляция в ткани. В ходе эмбриогенеза происходит формирование первичного микроциркуляторного русла. Вторичное микроциркуляторное русло формируется в процессе канцерогенеза в здоровой ткани в отделах, прилежащих к злокачественной ткани, а также на периферии злокачественной опухоли. В эмбриональном периоде возникновение развитие микроциркуляторного русла про-

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

исходит при ретроградном направлении кровотока от плаценты к плоду. Плацента, является естественным биологическим барьером, обеспечивающим автономный (на клеточном уровне) рост и развитие плода, в условиях антеградного кровообращения матери. Иными словами плацента и кровотоки плода обеспечивают автономность развития плода, без ущерба для организма матери. Злокачественная опухоль растет столь же автономно от организма опухоленосителя, но при отсутствии плаценты и при антеградном направлении ее кровотока, что приводит к нарушениям гомеостаза на уровне целого организма. Автономность роста и развития злокачественной опухоли от организма опухоленосителя определяется гидродинамикой микроциркуляции в условиях антеградного кровотока. Нарушения тканевого гомеостаза организма определяются повреждениями гидродинамического звена сосудисто-тканевого обмена на уровне микроциркуляции [3].

Фундаментальные основы морфофункциональных особенностей микроциркуляции представлены в отечественных и зарубежных работах. В последние годы изучены и описаны тонкие, в том числе биохимические, механизмы миогенной, метаболической, нервной регуляции микроциркуляции, проницаемости микрососудов, биомеханические аспекты регуляции, взаимодействие классических нейротрансмиттеров с многообразными котрансмиттерами в контроле тонуса микрососудов. В настоящее время термин «микроциркуляция» представляет собой собирательное название мельчайших каналов сосудистой системы: артериол, капилляров, венул, а также лимфатических капилляров, и, по современным представлениям, охватывает события, происходящие в интерстициальных пространствах. Часто также используется термин «микрососудистое русло» (microvascular bed) [15].

В широком функциональном смысле микроциркуляция обеспечивает транспорт крови (кислорода и нутриентов) к паренхимальным клеткам организма в соответствии с их метаболической активностью и удаление метаболических отходов.

Микроциркуляторного русла представлено мелкими артериями, проникающими в ткани, разветвляющимися на *артериолы*, которые в свою очередь формируют капиллярную сеть, дренируемую *венулами*.

С уменьшением диаметра число слоев гладкомышечных клеток прогрессивно уменьшается и артериолы, имеющие только один непрерывный слой гладкомышечных клеток, называются *терминальными артериолами*. Более мелкие боковые ветви терминальных артериол имеют прерывистые сократительные мышечные элементы в своей стенке и именуется *метартериолами*. Дистальная часть метартериолы, лишенная мышц и получающая притоки из прилежащей капиллярной сети называется *предпочтительным каналом* (preferential channel or thoroughfare channel). Эти микрососудистые структуры рассматриваются как микроскопические шунты. Последняя гладкомышечная клетка (или группа клеток) на терминальной артериоле, которая и определяет кровоток через капилляры, а также число открытых капилляров, рассматривается как *прекапиллярный сфинктер*. Прекапиллярные сфинктеры обладают сократительной активностью миогенной природы и почти полностью лишены прямого контроля со стороны автономной нервной системы. Местные факторы играют ведущую роль в регуляции их сократительной активности [15].

Артериовенозные *анастомозы* (или *шунты*), представляют собой прямые сообщения между артериолами и венулами, через которые артериальная кровь проходит в венозное кровообращение, минуя обменные сосуды.

Кровеносные *капилляры* являются мельчайшими ответвлениями артериол с внутренним диаметром 5-10 мкм, их стенка состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, базальной мембраны и некоторого числа перicyтов.

Именно в капиллярах происходит основной обмен веществ между кровью и тканями.

По ультраструктуре выделяют три основных типа капилляров: непрерывный, фенестрированный и прерывистый.

Непрерывные капилляры являются наиболее распространенным типом, имеют непрерывный тип эндотелия и базальной мембраны.

Фенестрированные капилляры имеют эндотелиальные клетки, содержащие отверстия или поры (фенестры) со средним диаметром около 60-80 нм. Эти поры обычно закрыты диафрагмой и могут открываться, образуя каналы через эндотелиальные клетки. Фенестры существенно увеличивают проницаемость, облегчая тем самым трансэндотелиальный обмен.

Прерывистые капилляры (синусоиды) имеют широкий просвет, большие щели (зазоры) между эндотелиальными клетками или крупные поры в самих эндотелиальных клетках. Базальная мембрана в них также прерывистая или вовсе отсутствует. Большие отверстия позволяют проходить через них из кровеносного русла крупным молекулам и даже эритроцитам.

Эндотелиальная выстилка капилляров продолжается далее как эндотелиальная трубка во всех типах венул, в которых все эндотелиальные клетки имеют сплошную цитоплазму с разным числом цитоплазматических везикул.

Основных подтипов венул пять:

1. венозные капилляры, 5-8 мкм в диаметре с единичными перicyтами вокруг эндотелия и базальной мембраны, их стенка лишена гладких мышц;

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

2. посткапиллярные вены, 8-30 мкм, имеют большее число перicyтов и фибробласты;
3. собирательные вены, 30-50 мкм, с плотным слоем перicyтов и фибробластов;
4. мышечные вены, 50-150 мкм, с одним или двумя слоями гладкомышечных клеток;

5. мелкие собирательные вены, 150-300 мкм, имеют в стенке ряд слоев гладкомышечных клеток с включением пучков коллагеновых и эластических волокон. Характерным свойством венул является высокая проницаемость для крупных молекул, а также их высокая чувствительность к ряду вазоактивных веществ. Артериолы являются главным регулятором локального кровотока и общего сосудистого сопротивления. Терминальные артериолы и прекапиллярные сфинктеры определяют число открытых (перфузируемых) капилляров и, следовательно, общую площадь капиллярной поверхности, участвующую в обмене веществ. Вены дренируют капиллярное русло, а также выполняют емкостную функцию. В венах происходит обмен жидкости и макромолекул с интерстициальной тканью. Определяя баланс пре- и посткапиллярного сопротивления артериолы и вены способны изменять среднее капиллярное гидростатическое давление и, следовательно, регулировать трансапикалярный обмен [15].

С позиций тканевой теории канцерогенеза [28] основные события, определяющие пролиферативные процессы и, соответственно, возникновение и прогрессирование злокачественного процесса происходят на надклеточном микроциркуляторном уровне. В норме микроциркуляторно-тканевые взаимодействия определяются характеристиками трансапикалярного обмена. С функциональной точки зрения оптимальным образом для обменных процессов устроены капилляры с их большой площадью поверхности и тонкой стенкой, они и являются главным местом обмена нутриентов, гормонов и продуктов метаболизма. Долгое время господствовало представление о том, что капилляры являются статическими однообразными полупроницаемыми трубками, которые служат пассивным барьером, разграничивающим кровь и ткани. В последние годы накапливается все больше данных, оспаривающих это упрощенное представление и демонстрирующих способность капилляров:

а. регулировать проницаемость в ответ на сигналы из окружающих тканей в соответствии с потребностями данного органа в нутриентах;

б. посылать сигналы вверх по течению крови к артериолам, чтобы регулировать кровоснабжение обменных сосудов;

в. воздействовать на тонус прекапиллярных сфинктеров и тем самым изменять плотность капиллярной сети (число перфузируемых капилляров) в соответствии с метаболическими потребностями кровоснабжаемой ткани [15].

Эндотелий микрососудов и сам по себе является динамичной системой, способной к проявлению физиологической активности, включая захват, синтез и метаболизм многих веществ. Существует ряд путей трансапикалярного обмена. Важнейшим фактором, контролирующим микрососудистый обмен, является структура капиллярной стенки. В прерывистых и фенестрированных капиллярах обмен осуществляется в основном через разрывы между эндотелиальными клетками (эндотелиальные щели) и фенестры соответственно. Диаметр эндотелиальных щелей колеблется от 100 до 1000 нм. Фенестры могут быть закрыты одиночной или двойной диафрагмой, и, являясь лабильной структурой, они способны быстро формировать открытые каналы через эндотелиальные клетки. Фенестры разного размера по структуре эквивалентны популяции малых и больших пор и являются путями обмена воды, солей и макромолекул. При непрерывном строении капиллярной стенки в эндотелиоцитах имеются плазмалеммальные везикулы и трансэндотелиальные каналы. Везикулы составляют до 25% объема эндотелиальных клеток, но их плотность значительно различается в разных органах, будучи наибольшей в капиллярах миокарда и наименьшей в капиллярах мозга.

Транспортные пути в этих капиллярах включают:

- а. эксклюзивные водные пути через эндотелиальные клетки;
- б. везикулярный транспорт через эндотелиальные клетки;
- в. трансэндотелиальные каналы;
- г. межклеточные контакты.

Два последних пути образованы популяциями малых пор диаметром 4-5 нм и больших пор диаметром 20-30 нм. Площадь пор составляет 0,4 % от общей площади капиллярной поверхности. Вода и гидрофильные растворы проникают через стенку микрососудов одними и теми же путями (через поры). Небольшая фракция (в пределах 10 %) воды обменивается через эксклюзивные трансэндотелиальные водные каналы (идентифицированные как мембранные белки, обозначаемые сейчас как *аквапорин-1*), но водные растворы через эти каналы не проходят. Высоко диффузионные жиры и жирорастворимые молекулы, включая газы, проходят через мембрану эндотелиальных клеток путем свободной диффузии. Везикулы эндотелиальных клеток диффундируют через цитозоль (за счет термальной кинетической энергии) между поверхностями клетки и сливаются с плазматической мембраной на внутренней или наружной стороне эндотелиальной клетки, где изливается содержимое везикул (содержащее либо плазму, либо интерстициальную жидкость). Площадь такого слияния может достигать 40 нм в диаметре, следовательно, везикулы могут функционировать как крупные поры, обеспечивая макромолекулярный транспорт. По-

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

вторное слияние и разъединение везикул на внутренней и наружной поверхностях мембран может вести к периодическому формированию трансэндотелиальных каналов. Эти каналы служат путями диффузионного и конвекционного транспорта воды, гидрофильных растворов и макромолекул, представляя собой сеть малых и больших пор. Эндотелиальные клетки соединены между собой плотными контактами. На этом уровне мембраны смежных клеток не сливаются, а разделены промежутками 4-8 нм шириной. В этих зонах могут формироваться межклеточные щели шириной около 20 нм (близко к размеру крупных пор). Транскапиллярный транспорт через межклеточные щели проходит через разрывы между нитями в плотных контактах. Молекулярный фильтр в этих контактах представляет собой волокнистый матрикс, связанный с гликокаликсом эндотелиальных клеток, распространяющимся в эндотелиальную щель. Поскольку транскапиллярный обмен является преимущественно пассивным процессом, то его интенсивность зависит от транскапиллярных градиентов гидростатического давления и концентрации веществ, которые и являются движущей силой для этих потоков. Источниками энергии для этого являются работа сердца, метаболическое потребление нутриентов и продукция метаболитов [15].

Непрерывный поток крови через микрососудистое русло поддерживает градиенты концентрации растворов и гидростатического давления между кровью и тканями. Эти градиенты создают потенциальную энергию, которая рассеивается в процессе обмена из-за фрикционного сопротивления на путях пассивного микрососудистого транспорта.

Варианты транспорта можно разделить на три категории: везикулярный транспорт; диффузия; фильтрация и осмос.

Следует отметить, что в микроциркуляторном русле имеется также конвективный транспорт веществ (с потоком жидкости). Диффузия представляет собой суммарный поток молекул из областей их высокой концентрации в область низкой концентрации из-за беспорядочных кинетических движений отдельных молекул. Скорость диффузии пропорциональна разнице концентраций веществ между внутренней и наружной поверхностью капиллярной стенки, общей площади обменной капиллярной поверхности и проницаемости капилляров.

На скорость диффузии влияют также размер молекул, их жиро- или водорастворимость, электрический заряд, гидростатическое давление и т.д. С увеличением молекулярной массы объём и скорость диффузии уменьшается. Чем ближе размер молекул к размеру пор, тем больше ограничивается их диффузия. Липофильные вещества способны диффундировать через всю площадь эндотелиальной поверхности, включая мембраны эндотелиальных клеток и наполненные водой каналы. Для диффузии гидрофильных веществ (глюкоза, аминокислоты, белки и т. д.) требуется наличие водных пор. Растворы с суммарным положительным зарядом проникают через микрососудистую стенку легче, чем сходные (по размеру частиц) растворы с отрицательным зарядом, поскольку эндотелиальные клетки имеют отрицательный заряд как на внутренней, так и наружной стороне мембраны. Увеличение гидростатического давления в микрососудах усиливает диффузию веществ из крови в ткани. Все факторы, влияющие на проницаемость микрососудов, например, увеличение метаболизма тканей в физиологии или увеличение воспалительных медиаторов при патологии, также влияют и на скорость диффузии [3, 15].

Фильтрация (абсорбция) и осмос являются главными детерминантами баланса жидкости в органах и тканях. Впервые Старлинг в 1896 г. предположил, что транскапиллярное движение жидкости является пассивным процессом, энергия для которого обеспечивается разницей гидростатического и коллоидно-осмотического давлений между кровью и тканями.

Справедливость старлинговской концепции сохраняется до сих пор, гипотеза Старлинга гласит, что объём жидкости, проходящей через стенки капилляра (g_k) зависит от коэффициента фильтрации (K_f) и разности давлений: $g_k = K_f (P_{пл} - P_t - \pi_{пл} - \pi_t)$, где $P_{пл}$ – гидростатическое давление плазмы; P_t – гидростатическое давление интерстициальной жидкости; $\pi_{пл}$ – онкотическое давление плазмы; π_t – онкотическое давление тканевой жидкости.

Согласно расчётам Старлинга проницаемость стенок сосудов не одинакова. Венозный отдел капилляров более проницаем для процессов транскапиллярного обмена, чем артериальный. Так проницаемость венозных капилляров на 60% выше проницаемости артериального отдела капилляров. Площадь поверхности стенок в венозном отделе микроциркуляторного русла в 5 раз больше, чем в артериальном отделе [3, 15].

Хотя некоторые капилляры по всей своей длине способны только к фильтрации жидкости, другие — только к абсорбции, считается, что в среднем фильтрация осуществляется на артериальном конце капилляра, где трансмуральное гидростатическое давление превышает трансмуральное коллоидно-осмотическое давление, а абсорбция — на венозном, где соотношение этих сил обратное. Таким образом, фильтруемая жидкость частично возвращается в кровь абсорбцией на венозном конце капилляра, а частично — через лимфатическую систему.

Многочисленные факторы, влияющие на какой-либо из параметров уравнения Старлинга, могут участвовать как в физиологических механизмах регуляции баланса жидкости в организме, так и в нарушениях этого равновесия.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

Ярким свидетельством справедливости тканевой теории канцерогенеза и возможности управляемой дифференцировки злокачественной ткани вплоть до исчезновения признаков злокачественности являются разработанные С.В. Дзасоховым [3, 5] методы лечения солидных злокачественных опухолей. В основе методик лечения местнораспространённых опухолевых процессов лежит хирургическое изменение антеградного направления кровотока опухоли на ретроградный, что приводит к изменению направления микроциркуляции в тканях, которое было названо сосудистым реверсом. Как показали эти исследования, при увеличении интенсивности тканевой фильтрации в 10 раз происходит трансформация злокачественной опухоли в костную ткань, а при ее увеличении в 20 раз – опухоль рассасывается [3].

Еще одним уровнем регуляции тканевого гомеостаза и процесса дифференцировки клеток является тип клеточного дыхания и особенности энергетического обмена клеток. В работах Warburg (1923-1926) показано, что началу опухолевого роста соответствует замещение дыхания кислородом в нормальных клетках на ферментацию глюкозы, прогрессирующее по мере развития опухолевого процесса. Показано, что интенсивность гликолиза нарастает по мере омоложения клеточного состава опухоли (дифференцировки), что аналогично смене типа дыхания по мере развития (дифференцировки) клеток и тканей эмбриона. Смена типа дыхания является одним из важнейших патогенетических механизмов канцерогенеза [35, 40].

Для злокачественных новообразований характерно развитие хронической тканевой гипоксии, возникающей вследствие воздействия опухоли и продуктов ее жизнедеятельности на организм пациента, и усугубляющейся острой тканевой гипоксией, обусловленной токсическим действием цитостатиков на здоровые ткани [1, 2, 4, 13, 14, 29, 31].

В процессе опухолевого роста происходит нарастающее снижение парциального давления кислорода (pO_2) в опухолевой ткани: от относительно невысокого уровня гипоксии на периферии опухоли и вплоть до полной аноксии в тканях центральных отделов опухоли, где pO_2 нулевое [1, 3, 4, 14, 40, 41, 42]. При этом во всех тканях организма в значительном объеме накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что изменяет гомеостаз и приводит к снижению окислительно-восстановительного потенциала в тканях. Патогенетически снижение pO_2 в тканях опухоленосителя происходит за счет того, что опухоль и продукты ее жизнедеятельности разобщают процессы окислительного фосфорилирования, а также за счет того, что опухоль изолирует себя от организма как макроциркуляторном, так и на микроциркуляторном уровне [1, 14, 31, 35, 36, 39].

В последние годы большое значение с точки зрения фундаментальных основ канцерогенеза приобрели исследования экспрессии гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [33]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) известен в качестве наиболее сильного и ключевого регулятора физиологического ангиогенеза, а также ангиогенеза в ходе эмбриогенеза [30]. Установлено, что гиперэкспрессия VEGF ассоциирована с активным опухолевым ростом, в частности при прогрессировании опухолевого процесса, однако корреляции между VEGF и клинико-морфологическими характеристиками выявлено не было [32]. При этом достоверно установлено, что при колоректальном раке, а также при раке яичников прогноз для пациентов с высоким уровнем VEGF хуже, по сравнению с пациентами с низким уровнем генной экспрессии VEGF [30, 32]. В ряде работ показано, что *бевацизумаб* (гуманизованное моноклональное антитело, подавляющее фактор роста эндотелия сосудов – VEGF) эффективен при раке толстой кишки, раке молочной железы, раке лёгкого и раке яичников [32, 33]. В процессе фундаментальных исследований было обнаружено, что *бевацизумаб* блокирует ангиогенез в опухоли, тем самым нормализуя микроциркуляторный гомеостаз окружающих опухоль здоровых тканей, снижая интерстициальное давление в опухоли, способствуя тем самым оксигенации опухоли и повышая биодоступность цитостатиков. Кроме того, за счёт антиангиогенного эффекта *бевацизумаб* способствует апоптозу клеток опухоли, снижению давления интерстициальной жидкости в опухоли, уменьшению отёка тканей как в самой опухоли, так и в прилежащих к ней участках здоровой ткани. За счёт этих эффектов увеличивается оксигенация опухоли и повышается биодоступность цитостатиков, что приводит к повышению эффективности противоопухолевого лечения [33].

Эти наблюдения и выводы укладываются в постулаты микроциркуляторно-тканевой теории. Очевидно, что в процессе канцерогенеза имеется ещё один механизм, обеспечивающий снижение pO_2 в опухоли: формирование собственного микроциркуляторного русла опухоли. Патогенетическая этапность в этом звене канцерогенеза следующая: опухоль экспрессирует большое количество VEGF, благодаря чему формируется опухолевое микроциркуляторное русло. Патогенетическая роль которого – создание гидродинамического барьера, блокирующего оксигенацию между вторичным микроциркуляторным руслом прилежащих к опухоли здоровых тканей и вторичным микроциркуляторным руслом собственно опухолевой ткани. В процессе формирования опухолевого микроциркуляторного русла развивается нарастающий отёк интерстициального пространства опухоли, прогрессирование тканевой гипоксии и ацидоза в опухолевой ткани.

На биохимическом уровне гипоксия формируется посредством увеличения *антиокислительной активности* (АОА) опухолевой ткани, прямо пропорциональной массе злокачественной опухоли. АОА – это способность биологического субстрата подавлять окислительные свободнорадикальные процессы.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

Свободные радикалы в тканях организма возникают как в ходе различных ферментативных реакций, так и в ходе непосредственного взаимодействия кислорода с биологическим субстратом. Субстрат, из которого образуются свободные радикалы при окислении – это липиды, отсюда возник термин *перекисное окисление липидов* (ПОЛ) [14, 31].

Продукты ПОЛ подавляют пролиферативные процессы и расщепляют поврежденные клетки и клеточные структуры, в том числе клетки и клеточные структуры злокачественных опухолей. В ткани злокачественной опухоли уровень окислительных свободнорадикальных реакций крайне низкий. Из этого можно сделать вывод о том, что перекисные свободные радикалы являются репрессорами клеточного деления. Доказано, что опухолевая ткань имеет мощную антиоксидантную систему (фосфолипиды, холестерин, токоферолы), которая блокирует действие репрессоров клеточного деления. При этом АОА опухолевой ткани больше АОА здоровых клеток, и при тканевой гипоксии наличие гипероксической среды в цитоплазме здоровых клеток, прилежащих к опухолевой ткани, оказывает повреждающее воздействие на здоровые клетки, тогда как клетки опухоли успешно подавляют свободнорадикальные процессы [14, 37].

Таким образом, гипоксия является необходимым условием для возникновения, существования, роста опухолевой ткани и диссеминации опухоли в организме.

Дополнительным фактором, усугубляющим гипоксию у пациентов в процессе противоопухолевого лечения, является химиотерапия.

Цитостатики после введения в организм инициируют стадийные изменения антиокислительной активности липидов опухоли и липидов здоровых тканей, приводящие к снижению *антиокислительной активности* (АОА) липидов. При этом выраженность противоопухолевого эффекта цитостатика прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов опухоли, а выраженность токсического воздействия химиотерапевтического лечения на организм больного прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов здоровых тканей [1, 14, 36]. Таким образом, снижение АОА липидов опухоли приводит, с одной стороны, к торможению, вплоть до блокирования, деления опухолевых клеток (цитостатический эффект). С другой стороны, снижение АОА здоровых тканей способствует кратковременному ускорению свободнорадикальных окислительных реакций и увеличению расхода кислорода в тканях. В результате угнетения АОА липидов здоровых тканей возникает возрастающий дефицит кислорода, что в условиях артериальной гипоксемии приводит к прогрессирующему нарастанию тканевой гипоксии у пациента, получающего противоопухолевое лечение, и усугубляет токсический эффект действия цитостатической терапии [14, 38].

Собственные наблюдения автора, полученные при обследовании 753 пациенток в процессе первичного и противорецидивного лечения рака эндометрия, рака шейки матки и рака яичников, позволяют сделать обоснованный вывод о том, что кислородотерапия является способом повысить как эффективность противоопухолевого лечения, так и улучшить его переносимость [6, 7, 8, 16-23, 25, 26]. Данный вывод укладывается в концепцию тканевой теории канцерогенеза с учётом патогенетической роли, присущей тканевой гипоксии, а также с учётом морфофункциональных изменений микроциркуляторного русла, возникающих и прогрессирующих при возникновении в ткани злокачественной опухоли.

Заключение. Объединяя на новой основе молекулярно-генетическую и тканевую теорию, представляется целесообразным сформулировать основные принципы интегральной *микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза*:

1. Пусковым механизмом канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза вследствие воздействия на ткань механического, физического, химического, биологического или иммунного повреждающего фактора, обладающего канцерогенным профилем воздействия.

2. Изменения генома опухолевой клетки являются вторичными и возникают вследствие нарушения пролиферации под действием канцерогенного профиля воздействия внешнего фактора.

3. Интегрированным фактором, который определяет согласованную, синергичную и однонаправленную клиническую картину развития злокачественного процесса на основе дедифференцировки (эмбрионализации) клеток, является надклеточное (тканевое) нарушение регуляции клеточной пролиферации.

4. Тканевая гипоксия является не только одним из важнейших условий возникновения, существования и прогрессирования злокачественной опухоли, но и одним из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов.

5. Вторичная микроциркуляция, возникающая в тканях опухоли и опухоленосителя, изменения антиокислительной активности, смена типа дыхания злокачественной клетки и ткани – обеспечивают принципиально необходимые для канцерогенеза условия: изоляцию опухоли от организма опухоленосителя и тканевую гипоксию.

6. Изоляция опухоли имеет несколько иерархических уровней:

1) рецепторный (вследствие ускоренной, «обвальной» пролиферации происходит дедифференцировка новообразованных клеток и утрата ими рецепторного аппарата, и как следствие потеря взаимосвязи с факторами роста и кейлонами);

2) биохимический (на уровне антиокислительной активности опухолевой ткани);

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

3) энергетический (смена типа клеточного и тканевого дыхания на анаэробный);
 4) микроциркуляторно-гидродинамический (гиперэкспрессия VEGF, формирование вторичного микроциркуляторного русла опухоли и прилежащих к ней нормальных тканей, и как следствие – формирование гидродинамического барьера).

7. При условии индукции дифференцировки на микроциркуляторно-тканевом (надклеточном уровне) злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность.

Следовательно, можно считать, что увеличение интенсивности тканевой фильтрации на уровне микроциркуляторного русла и повышение парциального давления кислорода в крови и тканях являются патогенетически обоснованными способами, восстановления тканевого гомеостаза, приводящими к дифференцировке злокачественных клеток, усиливающими противоопухолевый эффект стандартного лечения, и уменьшающими проявления токсических свойств цитостатической терапии.

Иными словами, с точки зрения микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза микроциркуляторное русло является новой мишенью для противоопухолевой терапии.

Представляется перспективным поиск и изучение способов воздействия на микроциркуляторное русло с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения.

Литературы

1. Баглей Е.А., Сидорик Е.П. Антиоксиданты и свободные радикалы липидов при опухолевом процессе // Вопросы онкологии. 1970. Т. 16. № 10. С. 95–107.
2. Горбачевич Л.И., Тимофеев Н.Н. О внутриартериальном применении растворов перекиси водорода в эксперименте и клинике // Вестник хирургии им. Грекова. 1972. Т. 108. № 2. С. 119–123.
3. Дзасохов С.В., Хадарцев А.А. К обоснованию способа реверсивного кровотока // Вестник новых медицинских технологий. 1997. № 3. С. 109–110.
4. Дзасохов А.С. Патогенетическое обоснование применения оксигенотерапии в онкологии // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 4. С. 196.
5. Дзасохов А.С. Патогенетические аспекты опухолевого роста в свете тканевой теории канцерогенеза (краткий литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 179–181.
6. Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Сравнительная характеристика вспомогательной роли гипербарической оксигенации и нормобарической оксигенации в лечении тошноты и рвоты при цитостатической терапии рака яичников // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6807>. (дата обращения 01.06.2012).
7. Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Полная регрессия рака шейки матки IV стадии при комплексном лечении на фоне гипербарической оксигенации (клинический случай) // Сб. тезисов II конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. Москва, 2012. 26 с.
8. Дзасохов А.С., Савкова Р.Ф., Геращенко М.А. Эффективность цитостатической терапии рецидива рака эндометрия на фоне оксигенотерапии // Сб. тезисов II конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. Москва, 2012. 27 с.
9. Должанский О.В., Васютин Р.Ю., Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С. Особенности деградации РНК злокачественных опухолей яичников // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 3. С. 128–129.
10. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. М.: Медицина, 1986.
11. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
12. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии и синергетика // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т. 8. № 3. С. 751–754.
13. Козырева С.М., Козырев К.М. Результаты комплексного лечения больных раком яичников с применением аутогемохимиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 68–71.
14. Лебедева В.А. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии: Дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
15. Поленов С.А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. Т.7. № 1(25). С. 5–19.
16. Савкова Р.Ф., Константинова М.М., Юдина Л.Ф., Олькин Б.И., Дзасохов А.С. Современные методы коррекции анемии у больных, страдающих раком яичников, в процессе противоопухолевого лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 1. С. 138–139.
17. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Гипербарическая оксигенация в лечении химиорезистентных рецидивов саркомы и рака тела матки // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 3. С. 41.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

18. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Объективизация и лечение болевого синдрома при цитостатической терапии рецидивов рака шейки матки на фоне гипербарической оксигенации // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 1. С. 62–63.
19. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении рака шейки матки // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6796> (дата обращения 31.05.2012).
20. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Динамика регрессии метастазов в лёгкие при цитостатической терапии рецидивов рака эндометрия на фоне гипербарической оксигенации // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6797> (дата обращения 31.05.2012).
21. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Корреляция эффекта химиотерапии и размеров метастазов в лёгкие при цитостатической терапии рецидивов рака яичников // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6805> (дата обращения 01.06.2012).
22. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Геращенко М.А. Сравнительная характеристика методов оксигенотерапии у больных, получающих цитостатическую терапию при комбинированном лечении рака яичников // Научный электронный архив академии естествознания. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6808>. (дата обращения 01.06.2012).
23. Савкова Р.Ф., Ротобельская Л.Е., Юдина Л.Ф., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. № 3–4. С. 160–164.
24. Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Савин Е.И., Константинова Д.А., Пантелеева А.Ю. Усиление активности пролиферации и дифференцировки стволовых клеток при воздействии на организм ЭМИ КВЧ // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2011. № 12. С. 108–109.
25. Хадарцев А.А., Геращенко М.А., Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С. Обоснование применения гипербарической и нормобарической оксигенации в онкогинекологии // I Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека» (Санкт-Петербург, 8–9 апреля 2010 г.). СПб., 2010. С. 393–395.
26. Хадарцев А.А., Геращенко М.А., Дзасохов А.С. Опыт применения методов кислородотерапии в онкогинекологии // Сб. тезисов I конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. Москва, 2011, С. 77–78.
27. Медико-биологическая теория и практика // Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М. [и др.] / Под. ред. В.Г. Тыминского. Тула: изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 232 с.
28. Черезов А.Е. Общая теория рака. Тканевый подход. М.: Издательство МГУ, 1997.
29. Inhibition of tumor lactate oxidation: consequences for the tumor microenvironment / Busk M., Walenta S., Mueller-Klieser W., Steiniche T. [et al.] // *Radiother Oncol.* 2011. 99. P. 404–411.
30. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat Med.* 2003. 9. P. 669–676.
31. Griffin J.L., Shockcor J.P. Metabolic profiles of cancer cells // *Nat Rev Cancer.* 2004. 4 (7). P. 551–561.
32. Expression of the angiopoietin-1, angiopoietin-2, Tie-2 and vascular endothelial growth factor gene in epithelial ovarian cancer / Hata K., Nakayama K. [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2004. 93. P. 215–222.
33. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy / Hata K., Watanabe Y. [et al.] // *Anticancer Res.* 2011. 31(2). P. 731–737.
34. Mattern J., Stammer G., Koomagi R., Wallwiener D., Kaufmann M., Volm M. Spontaneous apoptosis in ovarian cancer: an unfavorable prognostic factor // *Int J Oncol.* 1998. 12(2). P. 351–354.
35. Mueller-Klieser W., Schaefer C., Walenta S., Rofstad E.K., Fenton B.M., Sutherland R.M. Assessment of tumor energy and oxygenation status by bioluminescence, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and cryospectrophotometry // *Cancer Res.* 1990. 50(6). P. 1681–1685.
36. Mujcic H., Rzymyski T., Rouschop K.M., Koritzinsky M., Milani M., Harris A.L., Wouters B.G. Hypoxic activation of the unfolded protein response (UPR) induces expression of the metastasis-associated gene LAMP3. // *Radiother Oncol.* 2009. 92(3). P. 450–459.
37. Owen M.R., Byrne H.M., Lewis C.E. Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites // *J Theor Biol.* 2004. 226(4). P. 377–391.
38. Petre P.M., Baciewicz F.A. Jr. Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of metastatic lung tumors in a rat model // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003. 125 (1). P. 85–95.
39. Raab S.S., Grzybicki D.M. Cytologic-histologic correlation // *Cancer Cytopathol.* 2011. 119. P. 293–309.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

40. Xu L., Xie K., Mukaida N., Matsushima K., Fidler I.J. Hypoxia-induced elevation in interleukin-8 expression by human ovarian carcinoma cells // *Cancer Res.* 1999. 59 (22). P. 5822–5829.
41. Yang Z.F., Poon R.T., To J., Ho D.W., Fan S.T. The potential role of hypoxia inducible factor 1-alpha in tumor progression after hypoxia and chemotherapy in hepatocellular carcinoma // *Cancer Res.* 2004. 64(15). P. 5496–5503.
42. Yetkin F.Z., Mendelsohn D. Hypoxia imaging in brain tumors // *Neuroimaging Clin N Am.* 2002. 12(4). P. 537–552.

References

1. Bagley EA, Sidorik EP. Antioksidanty i svobodnye radikaly lipidov pri opukholevom protsesse. *Voprosy onkologii.* 1970;16(10):95-107. Russian.
2. Gorbatsevich LI, Timofeev NN. O vnutriarterial'nom primeneniі rastvorov perekisi vodoroda v eksperimente i klinike. *Vestnik khirurgii im. Grekova.* 1972;108(2):119-13. Russian.
3. Dzasokhov SV, Khadartsev AA. K obosnovaniyu sposoba reversivnogo krovotoka. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 1997;3:109-10. Russian.
4. Dzasokhov AS. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya oksigenoterapii v onkologii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011;4:196. Russian.
5. Dzasokhov AS. Patogeneticheskie aspekty opukholevogo rosta v svete tkanevoy teorii kantserogeneza (kratkiy literaturnyy obzor). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2012;1:179-81. Russian.
6. Dzasokhov AS, Gerashchenko MA. Sravnitel'naya kharakteristika vspomogatel'noy roli giperbaricheskoy oksigenatsii i normobaricheskoy oksigenatsii v lechenii toshnoty i rvoty pri tsitostaticheskoy terapii raka yaichnikov. *Nauchnyy elektronnyy arkhiv akademii estestvoznaniya.* URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6807>. (data obrashcheniya 01.06.2012). Russian.
7. Dzasokhov AS, Gerashchenko MA. Polnaya regressiya raka sheyki matki IV stadii pri kompleksnom lechenii na fone giperbaricheskoy oksigenatsii (klinicheskiy sluchay). *Sb. tezisov II konferentsii Obshchestva spetsialistov onkologov po opukholyam reproduktivnoy sistemy.* Moscow; 2012. Russian.
8. Dzasokhov AS, Savkova RF, Gerashchenko MA. Effektivnost' tsitostaticheskoy terapii retsidiva raka endometriya na fone oksigenoterapii. *Sb. tezisov II konferentsii Obshchestva spetsialistov onkologov po opukholyam reproduktivnoy sistemy.* Moscow; 2012. Russian.
9. Dolzhanskiy OV, Vasyutin RYu, Savkova RF, Yudina LF, Dzasokhov AS. Osobennosti degradatsii RNK zlokachestvennykh opukholey yaichnikov. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2010;3:128-9. Russian.
10. Efuni SN. *Rukovodstvo po giperbaricheskoy oksigenatsii.* Moscow: Meditsina; 1986. Russian.
11. Ivanov DV, Khadartsev AA. *Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noy meditsine / Pod red. A.N. Lishchuka.* Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.
12. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii i sinergetika. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh.* 2009;8(3):751-4. Russian.
13. Kozyrev SM, Kozyrev KM. Rezul'taty kompleksnogo lecheniya bol'nykh rakom yaichnikov s primeneniem autogemokhimioterapii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2012;1:68-71. Russian.
14. Lebedeva VA. *Sostoyanie sistemy perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh rasprostranennym rakom yaichnikov v dinamike polikhimioterapii [dissertation].* Novosibirsk (Novosibirsk region); 2002. Russian.
15. Polenov SA. *Osnovy mikrotsirkulyatsii. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2008;1(25):5-19. Russian.
16. Savkova RF, Konstantinova MM, Yudina LF, Ol'kin BI, Dzasokhov AS. Sovremennyye metody korektsii anemii u bol'nykh, stradayushchikh rakom yaichnikov, v protsesse protivopukholevogo lecheniya. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2008;1:138-9. Russian.
17. Savkova RF, Yudina LF, Gerashchenko MA, Dzasokhov AS. Giperbaricheskaya oksigenatsiya v lechenii khimiorезistentnykh retsidivov sarkomy i raka tela matki. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2008;3:41. Russian.
18. Savkova RF, Yudina LF, Gerashchenko MA, Dzasokhov AS. Ob"ektivizatsiya i lechenie bolevoogo sindroma pri tsitostaticheskoy terapii retsidivov raka sheyki matki na fone giperbaricheskoy oksigenatsii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2010;1:62-3. Russian.
19. Savkova RF, Yudina LF, Gerashchenko MA, Dzasokhov AS. Giperbaricheskaya oksigenatsiya v kompleksnom lechenii raka sheyki matki. *Nauchnyy elektronnyy arkhiv akademii estestvoznaniya.* URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6796> (data obrashcheniya 31.05.2012). Russian.
20. Savkova RF, Yudina LF, Dzasokhov AS, Gerashchenko MA. Dinamika regressii metastazov v legkie pri tsitostaticheskoy terapii retsidivov raka endometriya na fone giperbaricheskoy oksigenatsii. *Nauchnyy elektronnyy arkhiv akademii estestvoznaniya.* URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6797> (data obrashcheniya 31.05.2012). Russian.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).

21. Savkova RF, Yudina LF, Dzasokhov AS, Gerashchenko MA. Korrelyatsiya effekta khimioterapii i razmerov metastazov v legkie pri tsitostaticheskoy terapii retsidivov raka yaichnikov. Nauchnyy elektronnyy arkhiv akademii estestvoznaniya. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6805> (data obrashcheniya 01.06.2012). Russian.
22. Savkova RF, Yudina LF, Dzasokhov AS, Gerashchenko MA. Sravnitel'naya kharakteristika metodov oksigenoterapii u bol'nykh, poluchayushchikh tsitostaticheskuyu terapiyu pri kombinirovannom lechenii raka yaichnikov. Nauchnyy elektronnyy arkhiv akademii estestvoznaniya. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6808>. (data obrashcheniya 01.06.2012). Russian.
23. Savkova RF, Rotobel'skaya LE, Yudina LF, Gerashchenko MA, Dzasokhov AS. Oksigenoterapiya kak dopolnitel'nyy komponent tsitostaticheskogo lecheniya retsidivov raka sheyki matki. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2012;3–4:160-4. Russian.
24. Subbotina TI, Khadartsev AA, Ivanov DV, Savin EI, Konstantinova DA, Panteleeva AYU. Usilenie aktivnosti proliferatsii i differentsirovki stvolovykh kletok pri vozdeystvii na organizm EMI KVCh. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2011;12:108-9. Russian.
25. Khadartsev AA, Gerashchenko MA, Savkova RF, Yudina LF, Dzasokhov AS. Obosnovanie primeniya giperbaricheskoy i normobaricheskoy oksigenatsii v onkoginekologii. I Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Innovatsionnye tekhnologii upravleniya zdorov'em i dolgoletiem cheloveka» (Sankt-Peterburg, 8-9 aprelya 2010 g.). SPb.; 2010. Russian.
26. Khadartsev AA, Gerashchenko MA, Dzasokhov AS. Opyt primeniya metodov kislorodoterapii v onkoginekologii. Sb. tezisev I konferentsii Obshchestva spetsialistov onkologov po opukholyam reproduktivnoy sistemy. Moscow; 2011. Russian.
27. Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, et al. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika. Pod red. V.G. Tyminskogo. Tula: izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.
28. Cherezov AE. Obshchaya teoriya raka. Tkanevyy podkhod. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1997. Russian.
29. Busk M, Walenta S, Mueller-Klieser W, Steiniche T, et al. Inhibition of tumor lactate oxidation: consequences for the tumor microenvironment. *Radiother Oncol.* 2011;99:404-11.
30. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9:669-76.
31. Griffin JL, Shockcor JP. Metabolic profiles of cancer cells. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(7):551-61.
32. Hata K, Nakayama K, et al. Expression of the angiopoietin-1, angiopoietin-2, Tie-2 and vascular endothelial growth factor gene in epithelial ovarian cancer. *Oncol.* 2004;93:215-22.
33. Hata K, Watanabe Y, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy. *Anticancer Res.* 2011;31(2):731-7.
34. Mattern J, Stammler G, Koomagi R, Wallwiener D, Kaufmann M, Volm M. Spontaneous apoptosis in ovarian cancer: an unfavorable prognostic factor. *Int J Oncol.* 1998;12(2):351-4.
35. Mueller-Klieser W, Schaefer C, Walenta S, Rofstad EK, Fenton BM, Sutherland RM. Assessment of tumor energy and oxygenation status by bioluminescence, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and cryospectrophotometry. *Cancer Res.* 1990;50(6):1681-5.
36. Mujcic H, Rzymiski T, Rouschop KM, Koritzinsky M, Milani M, Harris AL, Wouters BG. Hypoxic activation of the unfolded protein response (UPR) induces expression of the metastasis-associated gene LAMP3. *Radiother Oncol.* 2009;92(3):450-9.
37. Owen MR, Byrne HM, Lewis CE. Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites. *J Theor Biol.* 2004;226(4):377-91.
38. Petre PM, Baciewicz FA. Jr. Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of metastatic lung tumors in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(1):85-95.
39. Raab SS, Grzybicki DM. Cytologic-histologic correlation. *Cancer Cytopathol.* 2011;119:293-309.
40. Xu L, Xie K, Mukaida N, Matsushima K, Fidler IJ. Hypoxia-induced elevation in interleukin-8 expression by human ovarian carcinoma cells. *Cancer Res.* 1999;59(22):5822-9.
41. Yang ZF, Poon RT, To J, Ho DW, Fan ST. The potential role of hypoxia inducible factor 1-alpha in tumor progression after hypoxia and chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2004;64(15):5496-503.
42. Yetkin FZ, Mendelsohn D. Hypoxia imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2002;12(4):537-52.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095.pdf> (дата обращения: 24.03.2015).