

УДК 616-006; 616-018

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВАЯ ТЕОРИЯ КАК НОВАЯ ПАРАДИГМА КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Дзасохов А.С.

ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, e-mail: apprentice@list.ru

В кратком научном обзоре приведены основные положения молекулярно-генетической теории канцерогенеза. Приведены данные по наличию надклеточных механизмов тканевого гомеостаза, которые могут объясняться молекулярно-генетическим подходом. Приводятся данные по интерпретации теории онкогена на основе иных патогенетических представлений, что позволяет продолжить разработку тканевой теории канцерогенеза. Приводятся убедительные, в т.ч. авторские данные по влиянию антигипоксической терапии, в т.ч. оксигенотерапии (нормобарической и гипербарической), модуляции антиокислительной активности плазмы, по управляемой дифференцировке злокачественных клеток хирургическим способом изменения антеградного кровотока на ретроградный (сосудистый реверс). Определена значимость гемомикроциркуляторных изменений в обеспечении тканевого гомеостаза. Формулируются уточненные основные положения тканевой теории канцерогенеза.

Ключевые слова: оксигенотерапия, сосудистый реверс, молекулярно-генетическая теория канцерогенеза, тканевая теория канцерогенеза, перекисное окисление липидов, антиокислительная активность плазмы

MICROCIRCULATORY -TISSUE THEORY AS NEW PARADIGM OF CARCINOGENESIS

Dzasokhov A.S.

Moscow Regional Oncologic Dispensary, Balashikha, e-mail: apprentice@list.ru

In the brief scientific review the general propositions of molecular-genetic theory of carcinogenesis are presented. The paper contains the data on the presence of supracellular mechanisms of tissue homeostasis which can be explained by the molecular-genetic approach; the data on the interpretation of the theory of oncogenesis on the basis of other pathogenic views that allow to develop the tissue theory of carcinogenesis. Persuasive data including the author's data on the effect of antihypoxic therapy, among oxygen therapy (normobaric and hyperbaric), modulation of antioxidative activity of plasma, on controlled differentiation of malignant cells by means of surgical technique of change the antegrade blood flow to retrograde (vascular reverse) are presented. The importance of hemomicrocirculatory changes in the providing of tissue homeostasis is determined. The sophisticated basic propositionss of the tissue theory of carcinogenesis are formulated.

Keywords: oxygen therapy, vascular reverse, molecular-genetic theory of carcinogenesis, tissue theory of carcinogenesis, peroxidative oxidation of lipids, antioxidative activity of plasma

Господствующая сегодня парадигма канцерогенеза опирается на основные постулаты *молекулярно-генетической теории* или *молекулярного канцерогенеза*. Однако с точки зрения этой концепции невозможно в полной мере представить полную и последовательную картину генетических процессов, приводящих клетку к опухолевой трансформации [24, 27, 28].

Основным постулатом *молекулярно-генетической теории канцерогенеза* является утверждение о том, что в основе возникновения злокачественной опухоли лежат необратимые изменения онкогенов ДНК в определенной популяции генов. Концепция онкогенов, сформулированная И.Ф. Сейцем в 1990 г., заключается в том, что источник злокачественного роста заключен в геноме нормальной клетки, а импульс, инициирующий канцерогенез, приходит извне. В контексте теории онкогенов причиной трансформации является активация посредством химических, физических и биологических факторов собственных генов клетки (протоонкогенов), в обычных условиях контро-

лирующих дифференцировку, созревание и пролиферацию клеток. Активация протоонкогенов заключается в количественном или качественном изменении их собственной структуры, а затем и структуры кодируемых ими белков [24].

При этом *молекулярно-генетическая теория* не раскрывает механизмы контроля клеточной пролиферации и не показывает уровня, на котором происходит этот контроль. Для построения универсальной теории общего канцерогенеза необходимо было выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату.

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 [24, 28].

Известно, что в основе канцерогенеза лежит нарушение контроля пролиферации.

Молекулярно-генетическая теория объясняет это явление повреждением генома клетки: мутациями в 3–4 онкогенах или необратимыми изменениями генома. При этом прямой связи между нарушениями пролиферации и изменениями генома не прослежено.

Определено, что контроль клеточной пролиферации осуществляется не только при помощи генома, но и надклеточными механизмами *тканевого гомеостаза*, который регулирует и синхронизирует митотическую активность различных групп клеток относительно друг друга, что принципиально невозможно на уровне генома одной клетки. Собственные данные, полученные автором в ходе исследования деградации РНК злокачественных опухолей яичников, демонстрируют ярко выраженную разнородность генетического материала не только основной опухоли и её метастазов, но даже различных участков одной опухоли [9]. Данный факт невозможно объяснить с точки зрения *молекулярно-генетической теории канцерогенеза*, при этом он чётко укладывается в теорию тканевого канцерогенеза [30, 34].

Коренное различие *молекулярно-генетической* и *тканевой теории* канцерогенеза заключается и в том, что согласно *тканевой теории* опухолевая трансформация клетки является обратимым явлением. При условии индукции дифференцировки злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность. *Молекулярно-генетическая теория* постулирует необратимость озлокачествления клетки. Слабым местом теории онкогена является то, что даже очевидные факты нормализации клеток в русле этой теории объясняются фенотипической нормализацией, отвергая 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. Это яркий пример того, что свойства самой клетки являются необходимым, но не единственным условием канцерогенеза. Вторым необходимым условием канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза [3, 24, 29]. При этом разрушение тканевого гомеостаза происходит вследствие эмбрионализации («омоложения») клеток, стимулируя неконтролируемый рост стволовых клеток путём выведения их из-под тканевого контроля.

В норме при сохранном тканевом гомеостазе клоногенные клетки и дифференцированные клетки находятся в динамическом равновесии, регулируемом при помощи системы «факторы роста – кейлоны» по механизму 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.

Для построения теории общего канцерогенеза необходимо было выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных онкогенов, нивелирующий действие различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату. В ходе исследований было установлено, что искомым патогенетический механизм «общего знаменателя» заключён 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 [23, 24, 37].

Канцерогенный профиль представляет собой 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. Тканевая теория видит общий знаменатель (неспецифический характер канцерогенеза) именно в канцерогенном профиле, то есть отдаёт определяющую роль уровню травмирования 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 позиции теории онкогена ситуации, при которой канцероген с недостаточным канцерогенным профилем не вызывает канцерогенного эффекта, а фактор не являющийся канцерогеном в обычных условиях (гормон), при устойчивом канцерогенном профиле вызывает развитие злокачественной опухоли.

Компенсаторная пролиферация выступает как защитная реакция ткани на повреждающие воздействия различной

природы, её неспецифический характер хорошо укладывается в представление о «механизме общего знаменателя». Общая точка зрения состояла в том, что механизм общности, осуществляющий нивелировку, унификацию канцерогенов, находится в клетке и связан с повреждением онкогенов, т.е. что активизация онкогенов выступает в качестве такого механизма. 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 удается, что опровергает теорию онкогена.

Согласно тканевой теории канцерогенеза последовательность событий при канцерогенезе такова:

1) канцерогенный фактор действует в соответствии с канцерогенным профилем;

2) канцерогенный профиль вызывает повреждение и (или) гибель клеток либо оказывает митогенное воздействие;

3) в ответ на действие канцерогенного профиля развивается хроническая компенсаторная пролиферация;

4) возникает обратимое нарушение дифференцировки клеток, формируется репопуляция 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. 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.

Известно, что микроциркуляторное русло в ходе эмбриогенеза возникает первично. Вторично – в процессе канцерогенеза на периферии злокачественной опухоли. Во время внутриутробного развития возникновение микроциркуляции тканей происходит 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. То есть плацента и кровотоки плода обеспечивают автономность его развития 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 деструкцией гидродинамического звена сосудисто-тканевого обмена на уровне микроциркуляции [3].

Ярким свидетельством справедливости тканевой теории канцерогенеза и возможности управляемой дифференцировки злокачественной ткани вплоть до исчезновения признаков злокачественности являются разработанные С.В. Дзасоховым (1997) 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 [29, 35].

Известно, что у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, хроническая тканевая гипоксия развивается вследствие воздействия опухоли и продуктов ее жизнедеятельности на организм пациента и усугубляется острой тканевой гипоксией из-за токсического действия химиопрепаратов на здоровые ткани [1, 2, 4, 11, 12, 25, 26].

В ходе канцерогенеза происходит прогрессирующее снижение 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 было нулевым [1, 3, 4, 12, 35, 36, 37]. При этом практически во всех тканях организма в значительном объеме накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что изменяет гомеостаз и способствует снижению окислительно-восстановительного потенциала в этих тканях. По мере прогрессирования опухолевого процесса снижение pO_2 в тканях нарастает 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 на макроциркуляторном, так и на микроциркуляторном уровне [1, 12, 26, 29, 30, 34].

Кроме того, происходит выраженное увеличение *антиокислительной активности* (АОА) опухолевой ткани, прямо пропорциональное массе злокачественной опухоли. АОА – это способность биологического субстрата подавлять окислительные свободнорадикальные процессы. Свободные радикалы в тканях организма возникают как в ходе различных ферментативных реакций, так и в ходе непосредственного взаимодействия кислорода с биологическим субстратом. Наиболее вероятный субстрат, из которого образуются свободные радикалы при окислении – это липиды, отсюда возник термин *перекисное окисление липидов* (ПОЛ) [12, 26, 27].

Продукты ПОЛ тормозят деление клеток 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 перекис-

ные 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 [12, 31].

Таким образом, гипоксия является необходимым условием для возникновения, существования, роста опухолевой ткани и диссеминации опухоли в организме. Дополнительным фактором, усугубляющим гипоксию, является цитостатическая терапия. Цитостатики после введения в организм инициируют стадийные изменения антиокислительной активности липидов опухоли и липидов здоровых тканей, что приводит к снижению антиокислительной активности 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 [12, 31]. 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 [12, 32].

Собственные данные автора, полученные при обследовании более 700 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, 13–22].

Заключение

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

Следовательно, можно считать, что увеличение интенсивности тканевой фильтрации и повышение парциального давления кислорода в крови являются теми механизмами, которые позволяют восстанавливать тканевый гомеостаз и приводят к управляемой дифференцировке злокачественных клеток, потенцируя лечебный эффект стандартного противоопухолевого лечения, одновременно уменьшая проявления токсических свойств цитостатической терапии.

Список 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. – Т. IV, № 3. – С. 109–110.

4. Дзасохов А.С. Патогенетическое обоснование применения оксигенотерапии в онкологии // «Вестник новых медицинских технологий». – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 196.

5. Дзасохов А.С. Патогенетические аспекты опухолевого роста в свете тканевой теории канцерогенеза (краткий литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 179–181.

6. Дзасохов А.С., Герашенко 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., Герашенко 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. – М., 2012. – С. 26.

8. Дзасохов А.С., Савкова Р.Ф., Герашенко М.А. Эффективность цитостатической терапии рецидива рака эндометрия на фоне оксигенотерапии // Сб. тезисов II конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. – М., 2012. – С. 27.

9. Особенности деградации РНК злокачественных опухолей яичников / О.В. Должанский, Р.Ю. Васютин, Р.Ф. Савкова, Л.Ф. Юдина, А.С. Дзасохов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 3 – С. 128–129.

10. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. – М.: Медицина, 1986.

11. Козырева С.М., Козырев К.М. Результаты комплексного лечения больных раком яичников с применением аутогемохимиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 68–71.

12. Лебедева В.А. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии: дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002.

13. Современные методы коррекции анемии у больных, страдающих раком яичников, в процессе противоопухолевого лечения / Р.Ф. Савкова, М.М. Константинова, Л.Ф. Юдина, Б.И. Олькин, А.С. Дзасохов // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 1, С. 138–139.

14. Гипербарическая оксигенация в лечении химиорезистентных рецидивов саркомы и рака тела матки / Р.Ф. Савкова, Л.Ф. Юдина, М.А. Герашенко, А.С. Дзасохов // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 3. – С. 41.

15. Объективизация и лечение болевого синдрома при цитостатической терапии рецидивов рака шейки матки на фоне гипербарической оксигенации / Р.Ф. Савкова, Л.Ф. Юдина, М.А. Герашенко, А.С. Дзасохов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 1 – С. 62–63.

16. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении рака шейки матки / Р.Ф. Савкова, Л.Ф. Юдина, М.А. Герашенко, А.С. Дзасохов // Научный электронный архив академии естествознания. – URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6796> (дата обращения 31.05.2012).

17. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Герашенко 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).

18. Корреляция эффекта химиотерапии и размеров метастазов в лёгкие при цитостатической терапии рецидивов рака яичников / Р.Ф. Савкова, Л.Ф. Юдина, А.С. Дзасохов, М.А. Герашенко // Научный электронный архив академии естествознания. – URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6805> (дата обращения 01.06.2012).
19. Сравнительная характеристика методов оксигенотерапии у больных, получающих цитостатическую терапию при комбинированном лечении рака яичников / Р.Ф. Савкова, Л.Ф. Юдина, А.С. Дзасохов, М.А. Герашенко // Научный электронный архив академии естествознания. – URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6808>. (дата обращения 01.06.2012).
20. Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки / Р.Ф. Савкова, Л.Е. Ротобельская, Л.Ф. Юдина, М.А. Герашенко, А.С. Дзасохов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. № 3–4. – С. 160–164.
21. Обоснование применения гипербарической и нормобарической оксигенации в онкогинекологии / А.А. Хадарцев, М.А. Герашенко, Р.Ф. Савкова, Л.Ф. Юдина, А.С. Дзасохов // Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека: I Международная научно-практическая конференция (Санкт-Петербург, 8–9 апреля 2010 г.). – СПб., 2010. – С. 393–395.
22. Хадарцев А.А., Герашенко М.А., Дзасохов А.С. Опыт применения методов кислородотерапии в онкогинекологии // Сб. тезисов I конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы. – М., 2011. – С. 77–78.
23. Медико-биологическая теория и практика: монография / А.А. Хадарцев, В.М. Еськов, К.М. Козырев и др. / под ред. В.Г. Тьминского. – Тула: Изд-во ТулГУ; Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. – 232 с.
24. Черезов А.Е. Общая теория рака. Тканевый подход. – М.: Изд-во МГУ, 1997.
25. 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. – P. 404–11.
26. Griffin J.L., Shockcor J.P. Metabolic profiles of cancer cells // *Nat Rev Cancer.* – 2004 Jul. – № 4 (7). – P. 551–61.
27. Horiuchi A., Imai T., Shimizu M., Oka K., Wang C., Nikaido T., Konishi I. Hypoxia-induced changes in the expression of VEGF, HIF-1 alpha and cell cycle-related molecules in ovarian cancer cells // *Anticancer Res.* – 2002 Sep-Oct. – № 22(5). – P. 2697–702.
28. 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 Feb. – № 12(2). – P. 351–4.
29. 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 Mar. – № 50(6). – P. 1681–5.
30. Mujcic H., Rzymiski 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 Sep. – № 92(3). – P. 450–9. Epub 2009 Aug 31.
31. 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 Feb 21. – № 226(4). – P. 377–91.
32. 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 Jan. – № 125 (1). – P. 85–95.
33. Poptani H., Bansal N., Jenkins W.T., Blessington D., Mancuso A., Nelson D.S., Feldman M., Delikatny E.J., Chance B., Glickson J.D. Cyclophosphamide treatment modifies tumor oxygenation and glycolytic rates of RIF-1 tumors: 13C magnetic resonance spectroscopy, Eppendorf electrode, and redox scanning // *Cancer Res.* – 2003 Dec 15. – № 63 (24). – P. 8813–20.
34. Raab S.S., Grzybicki D.M. Cytologic-histologic correlation // *Cancer Cytopathol.* – 2011. – № 119. – P. 293–309.
35. 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 Nov 15. – № 59 (22). – P. 5822–9.
36. 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 Aug 1. – № 64(15). – P. 5496–503.
37. Yetkin FZ, Mendelsohn D. Hypoxia imaging in brain tumors // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2002 Nov. – № 12 (4). – 537–52.

References

1. Baglej E.A., Sidorik E.P. Antioksidanty i svobodnye radikaly lipidov pri opuhole-vom processe // *Voprosy onkologii*, 1970. t.16, no. 10, pp. 95–107.
2. Gorbacevich L.I., Timofeev N.N. O vnutriarterial'nom primeneni rastvorov perekisi vodoroda v jeksperimente i klinike // *Vestnik hirurgii im. Grekova*, 1972. t.108, no. 2, pp. 119–123.
3. Dzasohov S.V., Hadarcev A. A. K obosnovaniju sposoba reversivnogo krovotoka // «*Vestnik novyh medicinskih tehnologij*», 1997. T. IV, no. 3, pp. 109–110.
4. Dzasohov A.S. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya oksigenoterapii v onkologii // «*Vestnik novyh medicinskih tehnologij*». 2011 T. XVIII, no. 4, pp. 196.
5. Dzasohov A.S. Patogeneticheskie aspekty opuholevogo rosta v svete tkanevoj teorii kan-cerogeneza (kratkij literaturnyj obzor) // «*Vestnik novyh medicinskih tehnologij*». 2012 T. XIX, no. 1, pp. 179–181.
6. Dzasohov A.S., Gerashhenko M.A. Sravnitel'naja karakteristika vspomogatel'noj roli giperbaricheskoj oksigenacii i normobaricheskoj oksigenacii v lechenii toshnoty i rvoty pri citostaticheskoj terapii raka jaichnikov // *Nauchnyj jelektronnyj arhiv akademii este-stvoznaniya*. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6807>. (data obrashhenija 01.06.2012).
7. Dzasohov A.S., Gerashhenko M.A. Polnaja regressija raka shejki matki IV stadii pri kom-pleksnom lechenii na fone giperbaricheskoj oksigenacii (klinicheskij sluchaj) // *Sb. tezi-sov II konferencii Obshhestva specialistov onkologov po opuholjam reproduktivnoj siste-my*, 2012, Moskva. pp. 26.
8. Dzasohov A.S., Savkova R.F., Gerashhenko M.A. Jefektivnost' citostaticheskoj terapii recidiva raka jendometrija na fone oksigenoterapii // *Sb. tezi-sov II konferencii Obshhestva specialistov onkologov po opuholjam reproduktivnoj sistemy*, 2012. Moskva, pp. 27.
9. Dolzhanskij O.V., Vasjutin R.Ju., Savkova R.F., Judina L.F., Dzasohov A.S. «Osoben-nosti degradacii RNK zlokachestvennyh opuholej jaichnikov», *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* 2010 T., XVII, no. 3 pp. 128–129.
10. Efuni S. N. Rukovodstvo po giperbaricheskoj oksigenacii // *M: Medicina*, 1986.
11. Kozyreva S.M., Kozyrev K.M. Rezul'taty kompleksnogo lechenija bol'nyh rakom jaichni-kov s primeneniem autogemohimioterapii. // «*Vestnik novyh medicinskih tehnologij*». 2012. T. XIX, № 1. pp. 68–71.
12. Lebedeva V.A. Sostojanie sistemy perekisnogo okislenija lipidov u bol'nyh raspro-stranjonnym rakom jaichnikov v dinamike polihimioterapii // *Diss. kand. med. nauk, Novosibirsk*, 2002.
13. Savkova R.F., Konstantinova M.M., Judina L.F., Ol'kin B.I., Dzasohov A.S. So-vremennye metody korrekcii anemii u bol'nyh, stradajushhijh rakom jaichnikov, v processe protivopuholevogo lechenija // «*Vestnik novyh medicinskih tehnologij*». 2008g. T. XV, no. 1, pp. 138–139.

14. Savkova R.F., Judina L.F., Gerashhenko M.A., Dzasohov A.S. Giperbaricheskaia oksigenacija v lechenii himioretizirovannykh recidivov sarkomy i raka tela matki // Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2008 T. XV, no. 3, pp. 41.
15. Savkova R.F., Judina L.F., Gerashhenko M.A., Dzasohov A.S. Obektivizacija i leche-nie bolevoogo sindroma pri citostaticheskoj terapii recidivov raka shejki matki na fone giperbaricheskoj oksigenacii // Vestnik novykh medicinskih tehnologij 2010 T. XVII, no. 1 pp. 62–63.
16. Savkova R.F., Judina L.F., Gerashhenko M.A., Dzasohov A.S. Giperbaricheskaia oksigenacija v kompleksnom lechenii raka shejki matki // Nauchnyj jelektronnyj arhiv akademii este-stvoznaniya. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6796> (data obrashhenija 31.05.2012).
17. Savkova R.F., Judina L.F., Dzasohov A.S., Gerashhenko M.A. Dinamika regressii meta-stazov v ljogkie pri citostaticheskoj terapii recidivov raka jendometrija na fone giperbaricheskoj oksigenacii // Nauchnyj jelektronnyj arhiv akademii estestvoznaniya. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6797> (data obrashhenija 31.05.2012).
18. Savkova R.F., Judina L.F., Dzasohov A.S., Gerashhenko M.A. Korreljacija jeffekta hi-mioterapii i razmerov metastazov v ljogkie pri citostaticheskoj terapii recidivov raka jaichnikov // Nauchnyj jelektronnyj arhiv akademii estestvoznaniya. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6805> (data obrashhenija 01.06.2012).
19. Savkova R.F., Judina L.F., Dzasohov A.S., Gerashhenko M.A. Sravnitel'naja harakteristika metodov oksigenoterapii u bol'nyh, poluchajushhijh citostaticheskuju terapiju pri kombinirovannom lechenii raka jaichnikov // Nauchnyj jelektronnyj arhiv akademii estestvoznaniya. URL: <http://www.econf.rae.ru/article/6808>. (data obrashhenija 01.06.2012).
20. Savkova R.F., Rotobel'skaja L.E., Judina L.F., Gerashhenko M.A., Dzasohov A.S. Oksigenoterapija kak dopolnitel'nyj komponent citostaticheskoj lechenija recidivov raka shejki matki // Opuholi zhenskoi reproduktivnoj sistemy, 2012g., no. 3–4. pp. 160–164.
21. Hadarcev A.A., Gerashhenko M.A., Savkova R.F., Judina L.F., Dzasohov A.S. Obosnovanie primeneniya giperbaricheskoj i normobaricheskoj oksigenacii v onkoginekologii // I Mezhdunarodnaja nauchno-prakticheskaja konferencija «Innovacionnye tehnologii upravlenija zdro-rov'em i dolgoletiem cheloveka» (Sankt-Peterburg, 8–9 aprelya 2010 g.). SPb., 2010. pp. 393–395.
22. Hadarcev A.A., Gerashhenko M.A., Dzasohov A.S. Opyt primeneniya metodov kislorodo-terapii v onkoginekologii // Sb. tezisov I konferencii Obshhestva specialistov onkologov po opuholjam reproduktivnoj sistemy, 2011g., Moskva, pp. 77–78.
23. Hadarcev A.A., Es'kov V.M., Kozyrev K.M. i dr. «Mediko-biologicheskaja teorija i prak-tika». Monografija / Pod. red. V.G. Tyminskogo. Tula, izd-vo Tul-GU: Belgorod, ZAO Belgorodskaja oblastnaja tipografija. 2011. 232 p.
24. Cherezov A.E. Obshhaja teorija raka. Tkanevyj podhod // Izdatel'stvo MGU, 1997.
25. 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.
26. Griffin JL, Shockcor JP. Metabolic profiles of cancer cells // Nat Rev Cancer. 2004 Jul; 4 (7): 551–61.
27. Horiuchi A., Imai T., Shimizu M., Oka K., Wang C., Nikaido T., Konishi I. Hypoxia-induced changes in the expression of VEGF, HIF-1 alpha and cell cycle-related molecules in ovarian cancer cells // Anticancer Res. 2002 Sep-Oct;22(5): 2697–702.
28. 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 Feb; 12(2): 351–4.
29. 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 Mar 15; 50(6): 1681–5.
30. Mujcic H., Rzymiski 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 Sep; 92(3): 450–9. Epub 2009 Aug 31.
31. 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 Feb 21; 226(4): 377–91.
32. 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 Jan; 125 (1): 85–95.
33. Poptani H., Bansal N., Jenkins W.T., Blessington D., Mancuso A., Nelson D.S., Feldman M., Delikatny E.J., Chance B., Glickson J.D. Cyclophosphamide treatment modifies tumor oxygenation and glycolytic rates of RIF-1 tumors: ¹³C magnetic resonance spectroscopy, Eppendorf electrode, and redox scanning // Cancer Res. 2003 Dec 15; 63 (24): 8813–20.
34. Raab S.S., Grzybicki D.M. Cytologic-histologic correlation // Cancer Cytopathol. 2011; 119: 293–309.
35. 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 Nov 15; 59 (22): 5822–9.
36. 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 Aug 1; 64(15): 5496–503.
37. Yetkin FZ, Mendelsohn D. Hypoxia imaging in brain tumors // Neuroimaging Clin N Am. 2002 Nov; 12 (4): 537–52.

Рецензенты:

Павлов О.Г., д.м.н., зам. директора медицинского института, ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», профессор кафедры «Акушерство и гинекология», г. Тула;

Хадарцев А.А., д.м.н., профессор, президент Тульского регионального отделения Межрегиональной общественной организации «Академия медико-технических наук», г. Тула;

Ганцев Ш.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии БГМУ, директор НИИ онкологии БГМУ, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 11.06.2013.