

4. Оценка качества жизни позволяет решить такие задачи как эффективность хирургического лечения, поиск новых методов реабилитации.

Список литературы

1. Медицинские и социальные проблемы эндопротезирования суставов конечностей / В.П. Москалев [и др.] - СПб: Морсар АВ, 2001. - 157 с.

2. Надеев А.А., Иванников С.В. Эндопротезы тазобедренного в России: философия построения, обзор имплантов, рациональный выбор - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. - 177 с.

3. Новик А.А., Т.И. Ионова Руководство по исследованию качества жизни в медицине: 2-е изд. - М: ОЛМАПРЕСС, 2007.

4. Оценка качества жизни с патологией тазобедренного сустава. / И.Ф. Ахтямов, М.Э. Гурылева, А.И. Юосев и др. // Вести травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2007. - № 1. - С. 37-43.

5. Цыкунов М. Б. Программа реабилитации при повреждениях и заболеваниях крупных суставов / М.Б. Цыкунов // Человек и его здоровье. Российский национальный конгресс. - СПб., 2003. - С. 31.

6. Jones CA, Pohar S. Health - related quality of life after total joint arthroplasty: a scoping review // Clin Geriatr Med. - 2012. - Vol. 28(3). - P. 395-429.

7. Zhang Z.I., Zhao X.Y., Kang V., Zhang Z.Q., et al. The influence of body mass index on life quality and clinical improvement after total arthroplasty // J. Orthop Sci. - 2012. - Vol. 17(3). - P. 219-225.

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВАЯ ТЕОРИЯ - ИНТЕГРАЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

А.С. Дзасохов

ГБУЗ МО Московский областной онкологический диспансер

Дзасохов Алексей Сергеевич,

зав. онкогинекологическим отделением № 5,

канд.мед.наук,

143900, Россия, Московская область, г. Балашиха,

ул. Карбышева, д. 6,

тел. 8 (495) 521-22-31,

e-mail: apprentice@list.ru

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 теории онкогена на основе иных патогенетических представлений, что позволяет продолжить разработку тканевой теории канцерогенеза. Описаны современные представления о структурно-функциональных характеристиках микроциркуляторного русла. Приводятся убедительные, в т.ч. авторские данные по влиянию оксигенотерапии (нормобарической и гипербарической оксигенации), модуляции антиокислительной активности плазмы по управляемой дифференцировке злокачественных клеток хирургическим способом (изменение антеградного кровотока на ретроградный при помощи сосудистого реверса). Определена значимость микроциркуляторного звена тканевого гомеостаза. Сформулированы уточненные основные положения микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза.

Ключевые слова: микроциркуляция, оксигенотерапия, сосудистый реверс, молекулярно-генетическая теория, канцерогенез, тканевая теория, перекисное окисление, липиды, антиокислительная активность, опухоль, микроциркуляторно-тканевая теория.

MICROCIRCULATORY AND TISSUE THEORY: INTEGRAL VISION OF CARCINOGENESIS

A.S. Dzasokhov

Moscow Regional Oncology Dispensary

The brief review presents the main provisions of the molecular-genetic theory of carcinogenesis. The data on the presence of overcelled mechanisms regulating of tissue homeostasis has done, which can be explained by molecular genetic approach. The data of the interpretation of the theory of the oncogene based on different pathogenetic concepts is considered and it allows you to continue the development of tissue theory of carcinogenesis. The current understanding of the structural and functional characteristics of the microvasculature is described. Compelling author's data on the effect of oxygen therapy is provided (normobaric and hyperbaric oxygen therapy), and the modulation of antioxidant activity of plasma by controlled differentiation of malignant cells with surgery (the change in the retrograde antegrade flow through the vascular reverse). The significance of microcirculation of tissue homeostasis has determined. The updated position of the ground - tissue microcirculatory theory of carcinogenesis has formulated.

Keywords: microcirculation, oxygen therapy, vascular reverse, molecular-genetic theory, carcinogenesis, tissue theory, lipid peroxidation, lipids, anti-oxidative activity, tumor-tissue microcirculatory theory.

Базовой концепцией канцерогенеза в современной фундаментальной и клинической онкологии является молекулярно-генетическая теория или теория молекулярного канцерогенеза. При этом известные противоречия в рамках существующей концепции не позволяют в полной мере объяснить полную и последовательную картину трансформаций, приводящих к развитию злокачественной опухоли [25,28,29].

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.

Сформулированная И. Ф. Сейцем в 1990 г. концепция онкогена гласит, что источник злокачественного роста заключен в геноме нормальной клетки, а импульс, инициирующий процессы канцерогенеза, приходит извне. Согласно теории онкогена, причиной трансформации является активация пролиферативных процессов посредством химических, физических и биологических факторов (канцерогенов) собственных генов клетки (протоонкогенов), в обычных условиях контролирующей дифференцировку, созревание и пролиферацию клеток. Активация протоонкогенов заключается в количественном или качественном изменении их собственной структуры, а затем и структуры кодируемых ими белков [25].

При этом в рамках молекулярно-генетической теории нет возможности чётко представить патогенетическую роль механизмов контроля клеточной пролиферации, а также нет указания, на каком уровне осуществляется этот контроль.

Накопленные данные о значительном разнообразии и разнородности канцерогенных факторов, вариантов начальных этапов канцерогенеза и дальнейшего прогрессирования злокачественного процесса, а также проблемы клинической онкологии побуждают исследователей к созданию универсальной теории канцерогенеза.

Универсальная теория канцерогенеза должна выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных канцерогенных факторов и онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату.

Было установлено, что искомый 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 [25,29].

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.

Известно, что контроль клеточной пролиферации осуществляется 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 трудно объяснить с точки зрения молекулярно-генетической теории канцерогенеза, при этом он чётко укладывается в теорию тканевого канцерогенеза [31,35].

Базовое 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 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. Это яркий пример того, что свойства самой клетки являются необходимым, но не единственным условием канцерогенеза. Вторым необходимым условием канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза [3,25,30]. 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.

Построение универсальной теории канцерогенеза требовало 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 искомый 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 [24,25,38].

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 парадоксальности 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 представляет 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.

Тканевая теория представляет канцерогенез как следующую последовательность 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 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

но – 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 кровоток 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].

Основные закономерности и фундаментальные основы морфофункциональных особенностей микроциркуляции изложены в крупных отечественных и зарубежных изданиях [13]. В последние десятилетия широко исследовались 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) [13].

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.

Строение микроциркуляторного русла можно представить следующим образом: мелкие артерии, проникающие в ткани, разветвляются на артериолы, которые 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 именуются метартериолами. Дистальная часть метартериолы, лишенная мышц и получающая притоки из прилежащей капиллярной сети, назы-

вается 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.

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;
- 2) посткапиллярные венулы, 8–30 мкм, имеют большее число перicyтов и фибробласты;
- 3) собирательные венулы, 30–50 мкм, с плотным слоем перicyтов и фибробластов;
- 4) мышечные венулы, 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. Венулы дренируют капиллярное русло, а также выполняют емкостную функцию. В венулах происходит обмен жидкости и макромолекул с интерстициальной тканью.

Определяя баланс пре- и посткапиллярного сопротивления, артериолы и венулы способны изменять среднее капиллярное гидростатическое давление и, следовательно, регулировать транскапиллярный обмен [13].

С позиций тканевой теории канцерогенеза (Черезов А. Е., 1997 г.), основные события, определяющие пролиферативные процессы и, соответственно, возникновение и прогрессирование злокачественного процесса, происходят на надклеточном микроциркуляторном уровне. В норме микроциркуляторно-тканевые взаимодействия определяются характеристиками транскапиллярного 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 [13].

Эндотелий микрососудов и сам по себе является динамичной системой, способной к проявлению физиологической активности, включая захват, синтез и метаболизм многих веществ.

Существует ряд путей транскапиллярного обмена. Важнейшим фактором, контролирующим микроциркуляторный 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 для 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 описываются обычно как популяции малых пор диаметром 4–5 нм и больших пор диаметром 20–30 нм.

Площадь пор составляет около 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 аквапорин-1), но водные растворы через эти каналы не проходят. Высокодиффузионные 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. Повторное слияние и разъединение везикул на внутренней и наружной поверхностях мембран может вести к периодическому формированию трансэндотелиальных каналов.

Такие каналы могут служить путями для диффузионного и конвекционного транспорта воды, гидрофильных растворов и макромолекул, представляя собой сеть как малых, так 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.

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:

- а) везикулярный транспорт;
- б) диффузия;
- в) 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 на 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.

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:

$$g_k = K_f (P_{nl} - P_m - \pi_{nl} - \pi_m)$$

Где P_{nl} - гидростатическое давление плазмы;

P_m - гидростатическое давление интерстициальной жидкости;

π_{nl} - онкотическое давление плазмы;

π_m - 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.

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.

Ярким свидетельством справедливости 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 [30, 36].

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 [1,2,4,11,12,26,27].

В ходе канцерогенеза происходит прогрессивное 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 [1,3,4,12,36,37,38]. 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 [1,12,27,30,31,35].

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)) [12,27,28].

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 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 [12,32].

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 цитостатическая терапия злокачественного заболевания.

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 [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 [12,33].

Собственные наблюдения автора, полученные при обследовании более 700 пациенток в процессе первичного и противорецидивного лечения рака эндометрия, рака шейки матки и рака яичников, позволяющие сделать обоснованный вывод о том, что кислородотерапия является способом повысить как эффективность противоопухолевого лечения, так и улучшить его переносимость [6, 7, 8, 14-23]. Данный вывод укладывается в концепцию тканевой теории канцерогенеза с учётом патогенетической роли, присущей тканевой гипоксии, а также с учётом мор-

фофункциональных изменений микроциркуляторного русла, возникающих и прогрессирующих при возникновении в ткани злокачественной опухоли.

Выводы

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

Следовательно, можно считать, что увеличение интенсивности тканевой фильтрации и повышение парциального давления кислорода в крови и тканях 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 водо-

рода 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., 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. - М., 2012. - С. 26.

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. - М., 2012. - С. 27.

9. Должанский О.В., Васютин Р.Ю., Савкова Р.Ф. и др. Особенности деградации РНК злокачественных опухолей яичников // 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 аутогеомохиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. XIX. - №1. - С. 68-71.

12. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2008. - Т. 7. - №1(25). - С. 5-19.

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

14. 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. - Т. XV. - №3. - С. 41.

15. 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. – Т. XVII. – №1. – С. 62-63.

16. 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).

17. 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).

18. 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).

19. 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).

20. Савкова Р.Ф., Ротобельская Л.Е., Юдина Л.Ф. и др. Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №3-4. – С. 160-164.

21. Хадарцев А.А., Геращенко М.А., Савкова Р.Ф. и др. Обоснование применения гипербарической и нормобарической оксигенации в онкогинекологии // Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека // I Международная научно-практическая конференция. – СПб., 2010. – С. 393-395.

22. 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. – М., 2011. – С.77-78.

23. Черезов А. Е. Общая теория рака. Тканевый подход. – М.: Издательство МГУ, 1997.

24. Busk M., Walenta S., Mueller-Klieser W. et al. Inhibition of tumor lactate oxidation: consequences for

the tumor microenvironment // Radiother Oncol. – 2011. – Vol. 99. – P. 404-411.

25. Griffin J.L, Shockcor J.P. Metabolic profiles of cancer cells // Nat Rev Cancer. – 2004. – Vol. 4 (7). – P. 551-561.

26. Horiuchi A, Imai T, Shimizu M, et al. 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. – Vol. 22(5). – P. 2697-2702.

27. Mattern J., Stammers G., Koomagi R et al. Spontaneous apoptosis in ovarian cancer: an unfavorable prognostic factor // Int J Oncol. – 1998. – Vol. 12(2). – P. 351-354.

28. Mueller-Klieser W., Schaefer C., Walenta S., et al. Assessment of tumor energy and oxygenation status by bioluminescence, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and cryospectrophotometry // Cancer Res. – 1990. – Mar. – Vol. 50(6). – P. 1681-1685.

29. Mujcic H., Rzymiski T., Rouschop K.M., et al. Hypoxic activation of the unfolded protein response (UPR) induces expression of the metastasis-associated gene LAMP3 // Radiother Oncol. – 2009. – Sep. – Vol. 92(3). – P. 450-459.

30. 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. – Vol. 226(4). – P. 377-391.

31. Petre P.M., Baciewicz F.A., Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of metastatic lung tumors in a rat model // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – Jan. – Vol. 125. – № (1). – P. 85-95.

32. Poptani H., Bansal N., Jenkins W.T., et al. 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. – Vol. 63(24). – P. 8813-8820.

33. Raab S.S., Grzybicki D.M. Cytologic-histologic correlation // Cancer Cytopathol. – 2011. – Vol. 119. – P. 293-309.

34. Xu L., Xie K., Mukaida N., et al. Hypoxia-induced elevation in interleukin-8 expression by human ovarian carcinoma cells // Cancer Res. – 1999. – Nov 15. – Vol. 59 (22). – P. 5822-5829.

35. Yang Z.F., Poon R.T., To J. et al. The potential role of hypoxia inducible factor 1-alpha in tumor progression after hypoxia and chemotherapy in hepatocellular carcinoma // Cancer Res. – 2004. – Aug 1. – Vol. 64(15). – P. 5496-5503.

36. Yetkin F.Z., Mendelsohn D. Hypoxia imaging in brain tumors // Neuroimaging Clin N Am. – 2002. – Nov. – 12 (4). – P. 537-552.