



Дадамов А.Д.^{1, 2}✉, Абдихакимов А.Н.²

¹ Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Неоангиогенез с позиций эволюции и микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ приведенных работ, написание текста – Дадамов А.Д.; подбор материала, редактирование – Абдихакимов А.Н.

Подана: 27.05.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: dadamdent@yandex.com

Резюме

Цель. Показать в обзоре роль одной из важных составляющих адаптационного синдрома – ангиогенеза в механизме канцерогенеза, а также его очевидно позитивную роль при многих патологических и стрессовых состояниях.

Материалы и методы. На большом литературном и собственном материале сделана попытка дифференцировать роль нарастающего ангиогенеза в случае, когда он рассматривается как симптом, свидетельствующий о канцеризации ткани, а также при целом ряде патологических состояний (болезней), когда тот же симптом способствует регенерации ткани, адаптации к экстремальным ситуациям. Особое внимание уделено нарушению механизмов в зоне зарождающейся опухоли, разыгрывающихся в жидкостной среде на уровне интерстиция (артериовенозных и лимфатических капилляров), приводящих к повышенной гидратации опухолевой зоны, нарушению соотношения гидростатического и онкотического давлений (нарушается равновесие Старлинга), что также провоцирует ангиогенез.

Исходя из устоявшегося положения о том, что канцерогенез – процесс многостадийный, структурные изменения, обнаруживаемые на уровне генома клетки, следует считать далеко запущенными, за которыми непременно следует клон трансформированных клеток с измененным фенотипом [1–3]. В итоге воздействие факторов на эписомальном уровне признано характерным для доброкачественных опухолей и, видимо, предраковых состояний; изменения в геноме клетки приводят к ее малигнизации. В этой связи на фоне роста опухоли особого внимания заслуживают теории, раскрывающие механизмы нарушений физиологических функций, биохимических реакций (фермент-субстратных соотношений), морфологических структур. Такой подход с диагностических позиций следует признать более оправданным, так как способен выявить ранние стадии трансформации клеток на уровне заинтересованной ткани. Одна из таких теорий – микроциркуляторно-тканевая, касается непосредственно опухолевой зоны, а именно той картины, которая разыгрывается на уровне артериовенозных и лимфатических капилляров заинтересованного очага и которую следует рассматривать, несомненно, началом нарушений в региональном лимфатическом звене.



Результаты. Проводя сопоставление вновь образованной сосудистой сети при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях и при карциномах, особого внимания заслуживают исследования, касающиеся функционального состояния эндотелиальных клеток (ЭК) сосудов, те факторы, которые способны влиять на метаболизм этих клеток, вызывать в них воспалительные и ангиогенные реакции. Среди последних важное место отводится уровню насыщения клеток кислородом [4–6].

Выводы. Анализируя работы, связанные с ролью гипоксии в развитии карцином и последующим усилением роста сосудистой сети, мы пришли к заключению, что это звенья одной цепи: гипоксия (GIF) приводит к появлению фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который и запускает механизм реализации ангиогенеза. Ведущая роль в прогрессирующем росте сосудов отводится ЭК, адаптивные сдвиги в которых в ответ на гипоксию приводят к диффузному утолщению и разрастанию сосудистой сети. Таким образом, исходя из изложенного, нет оснований рассматривать VEGF как фактор, направленный исключительно на стимуляцию канцерогенеза, так как в эволюционном предназначении механизм направлен на морфофункциональное восстановление пораженной ткани при различных экстремальных состояниях и болезнях, к которым, несомненно, следует отнести и онкопатологию.

Ключевые слова: ангиогенез, эндотелиальные клетки, адаптация, малигнизация, лимфоузлы, интерстиций, артериовенозный капилляр, лимфовенозный шунт

Dadamov A.^{1,2}, Abdikhakimov A.²

¹Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

Neoangiogenesis from the Standpoint of Evolution and Microcirculatory Tissue Theory of Carcinogenesis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, analysis of the cited works, writing the text – Dadamov A.; selection of material, editing – Abdikhakimov A.

Submitted: 27.05.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: dadamdent@yandex.com

Abstract

Purpose. Show in the review the role of one of the important components of the adaptation syndrome - angiogenesis in the mechanism of carcinogenesis, as well as its obviously positive role in many pathological and stressful conditions.

Materials and methods. Based on a large literature and our own material, an attempt was made to differentiate the role of increasing angiogenesis in the case when it is considered as a symptom indicating tissue cancerization, as well as in a number of pathological conditions (diseases), when the same symptom contributes to tissue regeneration and adaptation to extreme factors. Particular attention is paid to the disruption of mechanisms in the zone of an incipient tumor, which play out in the liquid environment at the level of

the interstitium (arteriovenous and lymphatic capillaries), leading to increased hydration of the tumor zone, a violation of the ratio of hydrostatic and oncotic pressures (the Starling equilibrium is disrupted) at the level of capillaries, which also provokes angiogenesis.

Based on the well-established position that carcinogenesis is a multi-stage process, structural changes detected at the level of the cell genome should be considered far advanced, which are certainly followed by a clone of transformed cells with an altered phenotype [1–3]. As a result, the influence of factors at the episomal level is recognized as characteristic of benign tumors and, apparently, precancerous conditions; Having penetrated into the cell genome, the damaging agent leads to cell malignancy. In this regard, against the background of tumor growth, theories that reveal the mechanisms of disturbances in physiological functions, biochemical reactions (enzyme-substrate ratios), and morphological structures deserve special attention. This approach from a diagnostic point of view should be considered more justified, because is able to detect the early stages of cell transformation at the level of the tissue concerned. One of these theories, the microcirculatory-tissue theory, concerns directly the tumor zone, namely the picture that plays out at the level of the arteriovenous and lymphatic capillaries of the affected focus, and which should undoubtedly be considered the beginning of disorders in the regional lymphatic link.

Results. When comparing the newly formed vascular network in chronic cardiovascular diseases and carcinomas, studies concerning the functional state of vascular endothelial cells (ECs) and those factors that can influence the metabolism of these cells and cause inflammatory and angiogenic reactions in them deserve special attention. Among the latter, an important place is given to the level of cell oxygen saturation [4–6].

Conclusions. Analyzing the work related to the role of hypoxia in the development of carcinomas and the subsequent increase in the growth of the vascular network, you come to the conclusion that these are links in the same chain: hypoxia (GIF) leads to the appearance of vascular endothelial growth factor (VEGF), which triggers the mechanism of angiogenesis. The leading role in the progressive growth of blood vessels is played by ECs, adaptive changes in which in response to hypoxia lead to diffuse thickening and proliferation of the vascular network. Thus, based on the above, there is no reason to consider VEGF as a factor aimed exclusively at stimulating carcinogenesis, since in its evolutionary purpose the mechanism is aimed at the morphofunctional restoration of the affected tissue in various extreme conditions and diseases, which, undoubtedly, include oncopathology.

Keywords: angiogenesis, endothelial cells, adaptation, malignancy, lymph nodes, interstitium, arteriovenous capillary, lymphovenous shunt

Концепция тесной связи между усиливающимся ангиогенезом при карциномах и плохим прогнозом получила широкое признание. Приоритет этого открытия принадлежит американскому хирургу и экспериментатору J. Folkman [7]. Было показано, что рост числа микрососудов в опухолевой ткани может служить неудовлетворительным прогнозом и свидетельствовать о нарастающей малигнизации. Эксперименты на животных и наблюдения за пациентами свидетельствуют, что метастазирование в регионарные лимфатические узлы (РЛУ) коррелирует, в частности,



и с лимфангиогенезом. В противовес вышесказанному группа исследователей рассматривает усиление сосудистого рисунка в зоне опухоли, скорее, как компенсаторный механизм с возможностью формирования лимфовенозных контактов на капиллярном уровне интерстиция, что способствует лучшему оттоку лимфы из заинтересованной зоны, повышает чувствительность к терапии [8, 9]. В то же время разрастание лимфатических сосудов столь же эффективно может служить и для транспорта опухолевых клеток. Следует заметить, что в норме из лимфатических капилляров, и тем более сосудов, лимфа ввиду значительной разницы в давлении (в венозном русле оно существенно выше) не имеет возможности проникнуть в венозную сеть. Однако в свете микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза при нарушении равновесия Старлинга между отдельными жидкостными компартментами интерстициального жидкостного пространства в зоне опухоли (артериального, венозного и лимфатического) факт смешения венозной и лимфатической жидкостных сред, вероятно, может иметь место [10, 11].

Исходя из ранее проведенных нами исследований по водно-электролитному обмену в лабораториях Института физиологии АН УзССР, показавших, что если в оптимальных условиях в тканях животных наблюдается относительное постоянство отдельных жидкостных сред, то при адаптации к тепловым нагрузкам и другим экстремальным факторам имеют место перемещения значительных объемов жидкости и электролитов между экстрацеллюлярным (интерстициальным) и внутриклеточным жидкостными пространствами [12, 13].

Процесс малигнизации сопровождается локальным нарушением микроциркуляции, и в частности региональной лимфатической сети, приводит к характерному уплотнению тканей и далее развитию лимфостаза, увеличению и блокированию РЛУ. Проводимое химиолучевое лечение, ускоряя апоптоз (некроз) клеточной массы, приводит к нарастанию «биологического мусора» в интерстициальной зоне опухоли, способствует дополнительной нагрузке на региональную лимфатическую сеть, вовлеченную и без того в патологический процесс [14–17]. Разветвлению сосудистой сети по мере роста опухоли часто сопутствует нарушение целостности эндотелия капилляров, появление слепых сосудистых концов, что также способствует увеличению перфузии жидкости из сосудов, возрастанию гидростатического давления и росту объема интерстициального жидкостного пространства в зоне опухоли. По поводу качества вновь образовавшихся сосудов нет единого мнения; есть сведения, что они неполноценны, дегенеративны, «дырявые» [17–20].

Ангиогенез в экстремальных условиях выполняет адаптивные функции, обеспечивает восстановление поврежденных органов и тканей: заживление ушибов и ран, формирование коллатералей при заготовке стебля Филатова (механизм восстановления кровоснабжения в стебле долгое время оставался спорным), регенерацию тканей и восстановление функций после инсультов и инфарктов, положительно влияет на исход многих патологических состояний (терапевтический ангиогенез). Ангиогенез – процесс энергоемкий, требующий усиленного метаболизма ЭК для обеспечения пролиферации и миграции сосудистой сети [21–23].

Признанной стратегией при необходимости блокирования ангиогенеза является ограничение метаболизма ЭК. Функциональная активность ЭК помимо онкологических поражений различных локализаций сопряжена со многими патологическими состояниями, в основе механизма которых лежат сосудистые нарушения,

и в частности это болезни сердечно-сосудистой системы [24, 25]. Уровень метаболизма ЭК в значительной степени зависит от гликолиза и выработки АТФ. Показано, что значительное снижение выработки АТФ может быть вызвано ингибцией ключевых ферментов гликолиза – гексокиназы и пируваткиназы, а также разобщением окислительного фосфорилирования (ОФ) путем блокады цепи передачи электронов в митохондриях (МХ). Подавление энергообмена в ЭК способствует поддержанию их на уровне относительного покоя, снижению их митотического индекса. Промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот необходимы для поддержания ОФ в метаболизме ЭК. Однако ЭК до 85% энергии при достатке глюкозы потребляют посредством анаэробного гликолиза, что указывает на незначительную роль МХ в выработке АТФ. О второстепенной роли аэробного (митохондриального) гликолиза при канцерогенезе свидетельствуют также многочисленные исследования, указывающие на снижение числа МХ при карциномах различных локализаций; исключением является мозговая ткань, в которой чрезмерная активность МХ способствует ускоренному делению опухолевых клеток [22, 23, 26]. Последнее время роль МХ при канцерогенезе пересматривается; выявлена их возможность влиять на миграцию опухолевых клеток, формирование метастазов [27, 28]. Ингибирование гликолиза препятствует выработке энергии в ЭК, синтезу ангиомассы. Помимо глюкозы ЭК для поддержания метаболизма нуждаются в жирных кислотах (ЖК), которые преимущественно извлекаются из кровотока, но при необходимости ЭК способны синтезировать ЖК и самостоятельно [29–31].

Для определения степени вовлеченности сосудистой сети в опухолевый процесс и ее визуализации, проведения малоинвазивных эндоваскулярных вмешательств используется ангиография и включает артериографию, флебографию и лимфографию. Если проведение первых двух из названных манипуляций на сосудах широко практикуется, обеспечивает достоверную визуализацию и не представляет больших технических сложностей, то лимфография в силу малой скорости движения лимфы (по мере метастазирования лимфоузлов отток из заинтересованной зоны может быть резко нарушен) технически сложна и не всегда возможна [32–34].

Ультразвуковая диагностика (УЗД) позволяет сегодня визуализировать сосудистое окружение опухоли, регионарных ЛУ, определять скорости кровотока в регионарных сосудах (рис. 1). Проведенные нами УЗ-исследования с использованием доплеровских технологий у пациентов с карциномами области головы и шеи также свидетельствуют о нарастании сосудистого рисунка в малигнизированных тканях и метастазированных ЛУ [35].

Лимфатическая система как третий компонент сердечно-сосудистой системы (наряду с артериальной и венозной) была описана у человека к середине XVII в. европейскими анатомами. Показана ее посредническая роль между артериальным и венозным звеньями, установлены места возврата лимфы в венозное русло по правому и левому (грудному) протокам [36].

Заслуживают внимания данные, свидетельствующие об образовании значительно больших объемов интерстициального жидкостного компартмента в зонах опухолей в сравнении с нормальными тканями. По данным исследователей, рост новообразования сопровождается повышением давления жидкости в интерстиции (interstitial fluid pressure – IFP), окружающем опухоль, – развивается интерстициальная гипертензия до 60 мм Hg против 20 мм Hg в норме. Так, если интерстициальный

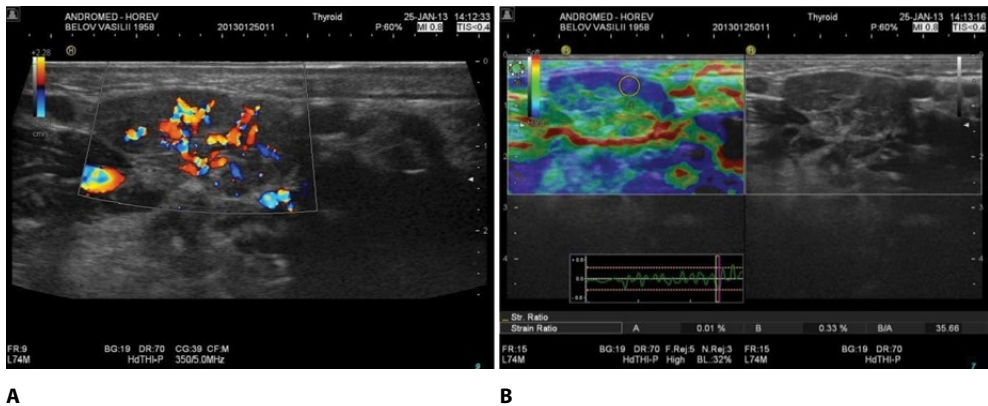


Рис. 1. УЗИ лимфатического узла подчелюстной области при раке дна полости рта:
А – при ЦДК центральных отделов ЛУ кровотоки усилены; **В** – при СЭГ центральные отделы прокрашены зеленым паттерном; (SR=2,17), периферические отделы – с преобладанием синего (говорит о малигнизации – SR=35,66; пороговое значение – 8,0 у. е.)
Fig. 1. Lymph node of the submandibular region for cancer of the floor of the mouth: A – with CDK of the central parts of the lymph nodes, the blood flow is increased; **B** – with SEG, the central sections are painted with a green pattern (SR=2.17), peripheral parts – with a predominance of blue (speaks for malignancy – SR=35.66; threshold value – 8.0 c. u.)

компаратмент в нормальных тканях оценивают в 2–3% потока плазмы, то в зоне зарождающейся опухоли выход плазмы в окружающий интерстиций может достигать 10–12%. Интерстиций в зоне опухоли характеризуется большим количеством мобильной жидкости в сравнении с таковой в нормальной ткани, где жидкость менее подвижна и находится преимущественно в состоянии геля [14, 18, 24]. Не исключено, что начальный механизм развития ангиогенеза, в силу имеющих место возрастных атеросклеротических изменений в сосудах, непосредственно связан с нарушением динамического равновесия Старлинга между жидкостными компартментами (артериальным, венозным и лимфатическим (рис. 2, 3)) на уровне капилляров интерстициального пространства заинтересованной зоны [10, 18, 37].

Аппаратная диагностика (УЗИ, КТ, МРТ) широко практикуется при новообразованиях различных локализаций. Исследования позволяют идентифицировать анатомические детали, дифференцировать опухоль от сосудистой патологии, воспалительного процесса.

МРТ позволяет выявлять зоны с повышенной гидратацией тканей (характерно для солидных опухолей), определять метастазы в отдаленных органах. Контрастирование при МРТ повышает уровень исследования, дает дополнительную возможность визуализации структур. По данным исследователей, определенные преимущества при МРТ дает метод диффузионной спектральной томографии (DWI – diffusion weight imaging), позволяющий выявлять скопление жидкости в заинтересованной зоне, запутанность сети капилляров, нарушения в движении воды. Вследствие большей инфильтрации заинтересованной зоны на томограмме возникает картина перифокального отека. На снимках вокруг темного участка виден размытый ореол неправильной формы. Такой симптом может свидетельствовать об опухолевом очаге [38].

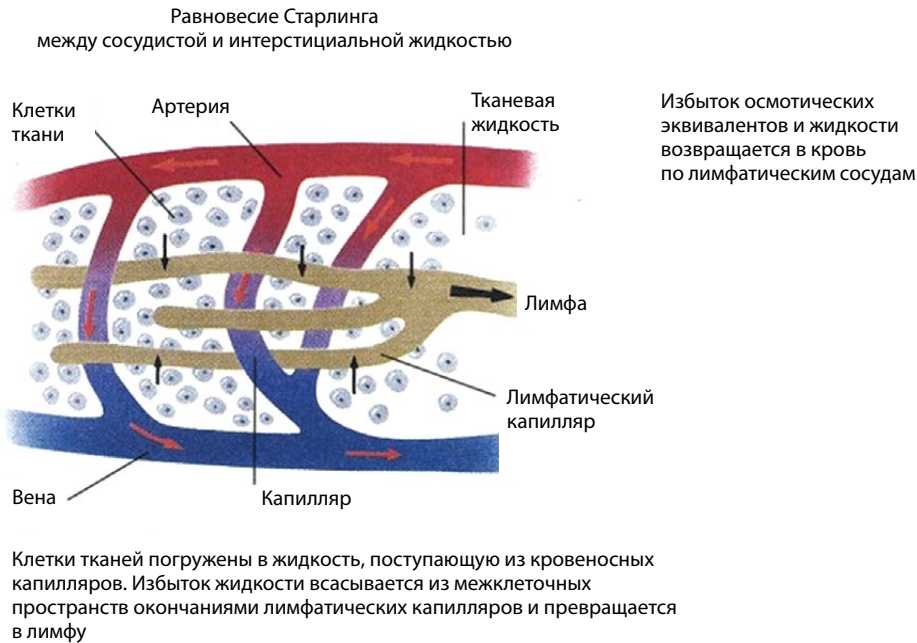


Рис. 2. Схема соотношения артериальной, венозной и лимфатической систем с интерстициальным (межклеточным) пространством (avatars.mds.yandex.net)
Fig. 2. Scheme of the relationship of the arterial, venous and lymphatic systems with the interstitial (intercellular) space (avatars.mds.yandex.net)

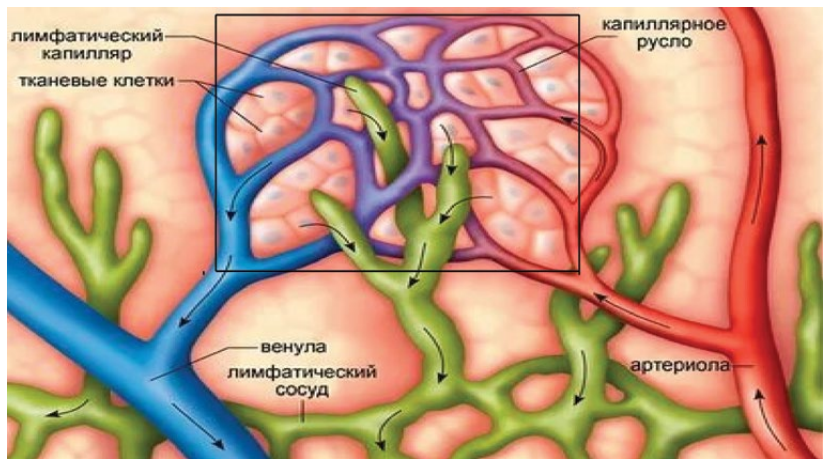


Рис. 3. Участок клеток (помещен в прямоугольник), пронизанный артериальными, венозными и лимфатическими капиллярами (avatars.mds.yandex.net)
Fig. 3. A section of cells (placed in a rectangle), penetrated by arterial, venous and lymphatic capillaries (avatars.mds.yandex.net)



Метод непрямой лимфографии стал возможным в связи с выявлением лимфотропных свойств у ряда растворов (этиодол, липиодол, йодолипол, лимфотраст). Лимфангиография с использованием обычного гадолиниевого контраста используется для диагностики лимфатической сети в области головы и шеи, других локализаций. В основе метода лежит способность лимфатических капилляров всасывать водорастворимые и масляные рентгеноконтрастные вещества, которые вводятся в кожу, подкожную клетчатку, где таким образом создается депо вещества. Из такого депо растворы проникают по отводящим лимфатическим сосудам в регионарные лимфоузлы и делают их доступными для рентгенологического исследования. По степени проникновения контраста в ЛУ судят об их функциональном состоянии. Пораженные метастазами ЛУ не накапливают коллоид или собирают в значительно меньшем количестве. При значительных размерах (пораженности) ЛУ на лимфограммах может наблюдаться полная блокада распространения контраста [40, 41].

Флуоресцентная лимфография – неотъемлемая часть современного подхода к диагностике лимфостазов (лимфедем). Методика с введением индоцианина способна показать патологические зоны с нарушенным лимфотоком (лимфостаз), выбрать участок, где возможно провести лимфовенозное шунтирование. Лимфография с индоцианином зеленым позволяет визуализировать лимфатическое русло в режиме реального времени. Флуоресцентная лимфография имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с лимфосцинтиграфией, признана на сегодня золотым стандартом в визуализации лимфедем. Флуоресцентная лимфография способна отслеживать и определять зону повреждения лимфатического русла, размеры патологического очага и при запущенных вариантах патологии [42].

Последние годы с развитием микрохирургической техники, ее малой инвазивностью и значительным лечебным эффектом в клиническую практику внедряются методы лимфовенозного шунтирования. Лимфовенозные анастомозы (ЛВА) восстанавливают пути оттока лимфы, обходя места ее блокировки; осуществляется соединение лимфатических сосудов с конкретной подкожной веной. Диаметры сосудов, с которыми приходится работать, не превышают 0,6–0,7 мм. Для пациентов с лимфедемой (перенесших мастэктомию) операция является эффективным методом восстановления лимфатического русла и функции верхней конечности. Для контрастирования лимфатического русла в качестве красителя чаще используется натриевая соль гидроксида диэтиламмония, имеющая фиолетовую окраску [32–34].

Интерстициальная жидкость – один из компонентов общего внеклеточного жидкостного пространства организма, заполняющий промежутки между клетками. Функция интерстициальной жидкостной среды заключается в обеспечении и поддержании динамического равновесия и относительного постоянства внутриклеточной жидкостной среды, связанной с белками плазмы и нуклеопротеидами ядра. Картина, представленная на рис. 4, разыгрывается вначале на уровне артериовенозных соединений, где артериальный капилляр, потеряв скорость кровотока и гидростатическое давление, переходит в капилляр венозный. При этом часть плазмы крови (в норме 2–3%) не переходит в венозное русло и как бы омывает клеточную массу (количество жидкости зависит от функционального состояния клеток: возрастных особенностей, влияния экстремальных факторов, болезней) и именуется интерстициальной (межклеточной) жидкостью. В силу различий давления в капиллярах (более высокого – гидростатического в артериальных и относительно низкого –

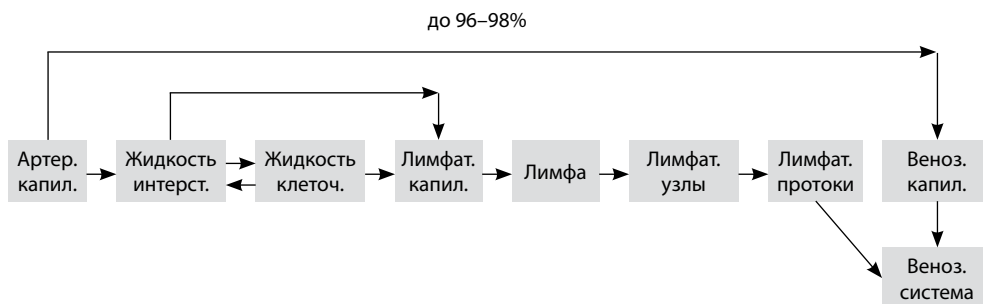


Рис. 4. Ориентировочная схема поэтапного движения лимфы в организме (норма)

Fig. 4. Approximate diagram of the gradual movement of lymph in the body (norm)

онкотического в венозных) интерстициальная жидкость выполняет посредническую роль между артериальной и венозной жидкостными средами и дает начало формированию лимфатического звена. Известно, что на уровне интерстиция давление в артериальной части капилляра на уровне 40 мм рт. ст., венозной – 20 мм рт. ст., а в лимфатических прекапиллярах приближается к 0 и даже может быть отрицательным [5, 14, 18].

Все рассматриваемые жидкостные среды, находясь в постоянном динамическом равновесии, обеспечивают функционирование клеточной массы. Продукты обмена клеточной деятельности – чужеродные белки и вирусы, пройдя через барьеры лимфатических узлов, попадают с током лимфы в кровь, где дополнительно обезвреживаются и далее выводятся из организма. Интерстициальная жидкость образована той частью плазмы крови, которая не перешла сразу в венозный капилляр, а, заполнив межклеточное пространство, обеспечивает нормальное функционирование клеток [17, 18, 20].

С клинических позиций интерстициальная жидкостная среда рассматривается как открывшийся ресурс для ранней диагностики (выявления возможных биомаркеров), а также как мишень для проведения в первую очередь химиотерапевтического лечения [8, 37, 39]. Именно интерстиций в зоне опухоли и якобы создаваемый им эффект повышенной проницаемости (ЭПП) считался «королевскими воротами» для доставки лекарств к пораженным клеткам. Таргетирование опухоли на основе наномедицинских препаратов стало многообещающим подходом в химиотерапии пациентов. Однако публикации результатов экспериментальных и клинических исследований последних лет свидетельствуют о значительных расхождениях в ЭПП опухолей у животных и человека, что заставляет пересматривать прежние разработки с использованием наномедицинских препаратов [22, 41].

Придерживаясь капиллярно-тканевой теории канцерогенеза, опухолевую жидкостную среду интерстиция следует рассматривать как объект для ранней (до появления лимфоузлов) диагностики опухоли. Предпринятые нами попытки обнаружить злокачественные клетки в зоне опухолевой интерстициальной жидкости не привели к ожидаемым результатам; методика взятия цитологического материала нуждается в совершенствовании. Тем не менее считаем, что вероятность обнаружения в ней



злокачественных клеток достаточно высока.

Возможности МРТ-диагностики при опухолях далеко не исчерпаны. При необходимой напряженности магнитного поля аппарата вероятность идентификации водных разделов в зоне новообразования очевидна. Используя метод диффузионно-взвешенной визуализации (DWI – T2ВИ), гидратированные ткани, имея яркий МР-сигнал на томограммах, на фоне солидной опухоли должны, очевидно, контрастироваться.

Следуя законам эволюции, ангиогенез, имеющий место при карциномах, не следует рассматривать как фактор специфический, направленный исключительно на стимуляцию канцерогенеза, так как механизм вырабатывался тысячелетиями для морфофункционального восстановления органов и тканей при целом ряде экстремальных состояний, патологических состояний (заболеваний), к которым, несомненно, следует отнести и онкопатологию.

Многочисленные данные о тесной связи ангиогенеза, помимо карцином, с целым рядом патологических состояний в организме (болезни ССС, жировой обмен и другие) должны привлечь внимание исследователей к изучению функционального состояния клеток эндотелия сосудов, к возможным изменениям в белково-липидных комплексах мембран этих клеток при отдельных видах патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zilber L.A. *Virogenetic theory of tumor development*. Moscow: Nauka; 1968.
2. Patkin E.L., Quinn John. Epigenetic mechanisms of susceptibility to complex human pathologies. *Ecological Genetics*. 2010;t.8b(4s):45–56.
3. Muizhnek E.L., Kiselev V.I., Ashrafyan L.A. *Genetics – for doctors and pharmacists*. Available at: BookMos.ru. 2024. P. 336.
4. Warburg O. *Über den Stoffwechsel der Tumoren*. Berlin; 1956.
5. Goel S, Duda DG, Xu L., et al. Normalizing the vasculature for the treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev*. 2011;91(3):1071–121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010
6. Astashkin E.I. The influence of hypoxia on the vital activity of tumor cells and its correction with the help of chemical agents and medications. *J Farmateka*. 2016;(9):20–27.
7. Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr. Mol. Med*. 2003;3:643–651.
8. Bgatova N.P., Meshalkin Yu.P., Izaak T.I. Microvasculature of experimental lymphosarcoma and metastasis of tumor cells upon administration of nanoparticles. *Bull. SO RAMS*. 2008;(5):18–25.
9. Semkin V.A., Vozgoment O.V., Nadtochiy A.G. Clinical picture and ultrasound manifestations of secondary lymphedema of the maxillofacial region. *Dentistry*. 2022;101(1):7–12.
10. Dzasokhov A.S. On the influence of the interstitial fluid space on carcinogenesis. *Tissue theory of cancer. Creative surgery and oncology*. 2014;1(9):70–78.
11. Parleuison EK, James EL, Prime SS. Senescence – derived extracellular Molecules as modulator of oral cancer development. A mini review. *Gerontology*. 2016;62(4):417–424.
12. Makhmudov E.S. Some mechanisms of water and electrolyte exchange under high temperature conditions. In: *Body functions in hot climates and some issues of adaptation*. Tashkent: Publishing house "FAN"; 1975. P. 19–23.
13. Dadamov A.D. *Age-related features of water-electrolyte metabolism under thermal influences* (PhD Theses). Frunze; 1978. 18 p.
14. Kucherlapati R, Jain RK. Onset of abnormal blood and lymphatic vessel function and interstitial hypertension in early stages of carcinogenesis. *Cancer Res*. 2006 Apr 1;66(7):3360–64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2655
15. Warburton G., Nikitakis N.G., Roberson P. Histopathological and lymphangiogenic parameters in relation to lymph node metastasis in early stage oral squamous cell carcinoma. *J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2007;65:475–484.
16. Titov V.N. C-reactive protein is a test for the violation of the "purity" of the intercellular environment of the body due to the accumulation of "biological debris" of large molecular weight. *Clin. lab. diagn*. 2008;(2):3–14.
17. Christiansen A, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer. *Genes Cancer*. 2011;2:1146–58. doi: 10.1177/1947601911423028
18. Wagner M., Wiig H. Tumor interstitial Fluid Formation> characterisation and clinical implications. *Front Oncol*. 2015 May 26;5:115. doi: 10.3389/fonc.2015.00115.
19. Zibirov R.F., Mozerov S.A. Characteristics of the tumor cellular microenvironment. *Oncology Journal named after P.A. Herzen*. 2018;7(2):67–72.
20. Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92:1005–60.
21. Daniel JM, Penzkofer D, Teske R., et al. Inhibition of miR-92a improves reendothelialization and prevents neointimal formation after vascular injury. *Cardiovascular studies*. 2014;103(4):564–72. doi: 10.1093/cvr/cvu162
22. Missiaen R, Morales-Rodriguez F, Ilen G. Targeting endothelial metabolism for antiangiogenesis therapy: a pharmacological perspective. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:8–18. doi: 10.1016/j.vph.2017.01.001

23. Godo S., Takahashi J., Zasuda S., et al. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021;78:119–129.
24. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 2003;9(6):603–653. doi: 10.1038/nm0603-653
25. Velikanova E.A., Golovkin A.S., Mukhamadiyarov R.A. The influence of VEGF in free and liposomal forms on angiogenesis in conditions of experimental myocardial infarction. *J Funda-mental Research.* 2014;10(part 3):482–486.
26. Potemina T.E., Guzikov E.V. *Mitochondrial changes in carcinogenesis as a target of antitumor therapy* (review). West. Medical Institute REAVIZ. 2020;(4):65–73.
27. Denisenko TV, Gorbunova AS, Zhivotovsky B. Cell death – based treatment of lung adenocarcinoma. *Frontiers Media S.A. (Lausanne, Switzerland).* 2018;t.7. doi: c.e355
28. Ihlen G, de Ziv P, Simons M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ.Res.* 2015;116:1231–1244. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.3
29. Cantelmo AR, Conradi LK, Bradic A., et al. Inhibition of the glycolytic activator PFKFB3 in the endothelium induces tumor vascular normalization, prevents metastasis and improves chemotherapy. *Cancer Cell.* 2016;30(6):968–85. doi: 10.1016/j.c cell.2016.10.006
30. Rokhleva K, Weiss K, Miranda-Santos I. Metabolism of endothelial cells in health and disease. *Trends in Cell Biology.* 2018;28:224–236. doi: 10.1016/j.tcb.2017.10.010
31. Li H., Sun H. Carmeliet P. Distinctive features of endothelial cell metabolism in health and disease. *Cell Metabolism.* 2019;30:414–433. doi: 10.1016/o.cmet.2019.08
32. Gromov P, Gromova I. Characterization of the Tumor Secretome from Tumor Interstitial Fluid (TIF). *Methods Mol Biol.* 2016;1459:231–47. doi: 10.1007/978-1-4939-3804-9_16
33. Dudnikov A.V., Kurochkina O.S. History of reconstructive surgery for lymphedema. Question reconstruction and plast. *Hir.* 2017;2(61):80–91.
34. Olszewsky W.L. Lymph Stasis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *CRC Press.* 2019. 646 p.
35. Dadamov A.D. Ultrasound Dopplerography and Sonoelastography of soft tissue neoplasms of the head and neck. *Central Asian Medical Journal.* 2017;1-2:74–77.
36. Sinelnikov R.D. Atlas of human anatomy. *Lymphatic system.* 2017;2:428–459.
37. Baronzio G, Parmar G, Baronzio M, Kiselevsky M. Tumor Interstitial fluid: proteomic determination as a possible source of biomarkers. *Cancer Genomics Proteomics.* 2014;11:225–37.
38. Chen J, Zhen Z, Juan L, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Kidneys: Effects of Regional, Side and Hydration Variation on Functional Quantifications. *J Magn Reson Imaging.* 2023May;57(5):1576–1586.
39. Duraidi A.J., Tsbizova O.V. Nanotechnology in the treatment of cancer. *Biomedicine.* 2021;17(3E):26–27. doi: 10.33647//2713-0428
40. Serpukhovitin S.Yu., Bukhman A.I. *Indirect lymphography of the thyroid and parathyroid glands.* Chisinau;1991; PMID: 7414417.
41. Zhou H., Wang M., Zhang Y., et al. Functions and clinical significance of mechanical tumor microenvironment: cancer cell sensing, mechanobiology and metastasis. *Cancer Commun.* 2022 (London, May);42(5):374–400. doi: 10.1002/cac2.12294
42. Dvoretzky S.Yu., Kapshuk Ya.Yu., Komarov I.V., Akopov A.L. Application of fluorescent Angiography with indocyanine green in primary gastric esophagoplasty stem in patients with malignant tumors of the esophagus. *J Surgery.* 2023;11:72–81.
43. Danhier F. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? *J Control Release.* 2016 Dec 28;244(Pt A):108–121.