

Получена: 13 ноября 2017 / Принята: 17 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 616.61 – 008.64

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ЭНДОТЕЛИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ

**Саяхат Т. Олжаев ¹,
Александр В. Лазарев ²**

¹ ГКП на ПХВ «Алматинский региональный онкологический диспансер», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Алтайский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской Академии медицинских наук, г. Барнаул, Российская Федерация.

Введение. Эндотелиальная дисфункция – универсальный патологический процесс, наблюдающийся в частности при онкологических заболеваниях. Ее коррекция может обеспечивать клинический эффект.

Цель исследования – определение результатов коррекции эндотелиальной дисфункции у больных гепатоцеллюлярным раком.

Материалы и методы. Обследованы 78 больных гепатоцеллюлярным раком II и III клинической стадии, подвергавшихся радикальному хирургическому лечению. Исследовано состояние сосудистого эндотелия и результаты лечения в зависимости от проводимой коррекции эндотелиальной дисфункции (донатором NO-групп L-аргинином и по показаниям ингибиторами АПФ).

Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента. При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов (критерий равенства дисперсий Фишера и нормальности распределения – Колмогорова-Смирнова) использован метод Манна-Уитни. Сравнение частот осуществлялось с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Уровнем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено наличие значимых нарушений показателей функции эндотелия у больных раком печени в исходном периоде и их усугубление при проведении лечения. В частности, наблюдался резкий рост содержания циркулирующих эндотелиоцитов и фактора Виллебранда, снижение эндотелийзависимой вазодилатации.

Применение L-аргинина и его сочетания с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента позволило добиться частичной коррекции эндотелиальной дисфункции, в том числе снижения степени повреждения эндотелия и восстановления его функциональной активности. Также наблюдалось снижение частоты осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Так, число ранних послеоперационных осложнений и рецидивов и метастазов при осуществлении коррекции эндотелиальной дисфункции в среднем по группе снизилось в 2 раза.

Заключение. Коррекция эндотелиальной дисфункции может быть рекомендована в онкологической практике в периоперационном периоде для предотвращения развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак; оперативное лечение; эндотелиальная дисфункция; L-аргинин; осложнения.

Summary

**AUXILIARY ENDOTHELIUM-TROPHIC THERAPY
AT HEPATOCELLULAR CARCINOMA**

Sayakhat T. Olzhayev ¹,
Aleksandr V. Lazarev ²

¹ Almaty Regional Oncological Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Altai branch Russian Cancer Research Center of N.N. Blochin of the Russian Academy of Medical Science, Barnaul, Russian Federation.

Introduction. Endothelial dysfunction is the universal pathological process which is observed in particular at oncological diseases. Its correction can provide clinical effect.

Research objective was determination of results of correction of endothelial dysfunction at patients with hepatocellular carcinoma.

Materials and Methods. A prospective experimental clinical study was conducted according to the "experience-control" scheme.

78 patients with hepatocellular cancer carcinoma of II and III clinical stages which were exposed to radical surgical treatment are examined. The status of vascular endothelium and results of treatment depending on the carried-out correction of endothelial dysfunction (NO-group donator L-arginine and ACE inhibitors) was investigated.

Comparison of quantitative traits was carried out with the help of the Student's test. If the boundary criteria for the applicability of parametric methods are not met (the criterion for the equality of Fisher variances and the normality of the Kolmogorov-Smirnov distribution), the Mann-Whitney method is used. The frequencies were compared using a two-sided Fisher exact test. The level of statistical significance for the refutation of the null hypothesis was $p < 0.05$.

Results. Existence of significant disturbances of indicators of endothelial function in patients hepatocellular carcinoma in the initial period and their aggravation when performing treatment is revealed. In particular, acute increase of the contents of the circulating endotheliocytes and Vilebrand's factor, decrease in an endothelium-dependent vazodilyatation was observed. This analysis at hepatocellular carcinoma is carried out for the first time.

It is also established for the first time that application of L-arginine and its combination to inhibitors of angiotensin converting enzyme has allowed achieving partial correction of endothelial dysfunction, including decrease in a endothelium damage rate and restoration of his functional activity. Also decrease in frequency of complications in the early and remote postoperative period was observed. So, number of early postoperative complications and a recurrence and metastasises at implementation of correction of endothelial dysfunction on average decreased twice.

Conclusion. Correction of endothelial dysfunction can be recommended in oncological practice in the perioperative period for prevention of postoperative complications development.

Keywords: *hepatocellular carcinoma; surgical treatment; endothelial dysfunction; L-arginine; correction.*

Түйіндеме

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫ ОБЫР КЕЗІНДЕГІ ЖАНАМА ЭНДОТЕЛИОТРОПТЫ ТЕРАПИЯСЫ

Саяхат Т. Олжаев ¹,**Александр В. Лазарев ²**

¹ ШЖҚКШ «Алматы регионалдық онкологиялық диспансері», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Алтай филиалы Н.Н. Блохин атындағы Ресей онкологиялық ғылыми орталығы РМФА, Барнаул қ., Ресей

Кіріспе. Эндотелиалды дисфункция – онкологиялық аурулар кезіндегі атап айтқанда бақыланатын жан жақты патологиялық процесс. Оның түзетуі клиникалық әсерді қамтамасыз етеді.

Зерттеу мақсаты – гепатоцеллюлярлы обырмен науқастарда эндотелиалды дисфункциясы түзету нәтижелері анықталды.

Материалдары мен Әдістері: Радикалды хирургиялық емдеуге шалдыққан II және III клиникалық кезеңдердегі гепатоцеллюлярлы обырмен 78 науқас тексерілді, соның ішінде 57 ер адам – 73,1% және 21 әйел – 26,9%, топ бойынша орташа жасы $57,4 \pm 1,7$ жыл. Тамыр эндотелиясы жағдайы және эндотелиалды дисфункцияға өткізілетін түзетуге байланысты емдеу нәтижелері зерттелді (NO-топ донаторы L-аргининмен және АПФ ингибиторлары көрсеткіштері бойынша).

Зерттеуге енгізу критерилері: бірінші тексеру кезінде II-III клин.кезеңдегі бауыр обырының болуы (T2N0M0 немесе T1-2N1M0, T3N0M0); 40 - 75 жасқа дейінгі жас; негізгі емдеу ретінде арнайы терапияның басқа әдістерімен оқшаулау немесе бірге хирургиялық емдеуді жүргізу; эндотелия жағдайына әсер ететін емдеу препараттары Хаттамасына кірмейтін қосымша қолданудан тұратын біріктірілген емдеуді өткізуге пациенттердің ақпараттық келісімінің болуы, сол сияқты ғылыми зерттеулер шеңберінде алынған мәліметтерді жалған қолдану.

Зерттеуден шығарылған критерилер: 40 жастан кіші және толық 75 жастан аса; ақпараттық келісімінің болмауы немесе зерттеудің соңғысынан басқа кез келген кезеңде қатысудан бас тарту (өңделген ақпаратты ұсыну); ауыр соматикалық аурулардың болуы (ЖИА жіті формалары, III кезеңдегі бақыланбайтын артериалды гипертензия, II ФК және жоғары созылмалы жүрек жетіспеушілігі, бронхиалды астма, созылмалы обструктивті бронхит және II ФК және жоғары созылмалы тыныс алу жетіспеушілігімен ілесетін өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, созылмалы бүйрек жетіспеушілігімен ілесетін созылмалы гломерулонефрит, пиелонефрит, жүйелік аурулар (жүйелі қызыл жегі, ревматоидты артрит және б.).

Сандық белгілерді салыстыру Стьюденттік критерийлері көмегімен жүргізілді. Параметрлік әдістердің қолданылуының шекаралық критерийлері орындалмаса (Фишердің ауытқу теңдігі және Колмогоров-Смирнов бөлу нормалары), Манна-Уитни әдісі қолданылады. Жиіліктер екі жақты Fisher exact test арқылы салыстырылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін статистикалық маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ болды.

Нәтижелері. Шығыс мерзіміндегі бауыр обырымен науқастардағы эндотелия қызметі көрсеткіштерінің маңызды бұзылыстарының болуы анықталды және емдеу өткізу кезіндегі олардың тереңдеуі. Применение L-аргининді және олардың ангиотензинге айналу ферменті ингибиторымен олардың бірігуі эндотелиалды дисфункция біртіндеп түзелуіне жетудге мүмкіндік берді. Сол сияқты операциядан кейінгі тікелей және алыс мерзімде әртүрлі асқынулардың жиілігін төмендету байқалды.

Қорытынды. Операциядан кейінгі асқынулардың дамуын болдырмау үшін эндотелиалды дисфункцияның түзелуі операциядан кейінгі мерзімде онкологиялық тәжірибеде ұсынылуы мүмкін.

Негізгі сөздер: эндотелиалды дисфункция, гепатоцеллюлярлы обыр, L-аргинин және ангиотензин айналыру ферменті ингибиторлармен оның қиюласуы.

Библиографическая ссылка:

Олжаев С.Т., Лазарев А.В. Вспомогательная эндотелиотропная терапия при гепатоцеллюлярном раке / Наука и здравоохранение. 2017. №6. С. 43-52.

Olzhayev S.T., Lazarev A.V. Auxiliary endothelium-trophic therapy at hepatocellular carcinoma. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 43-52.

Олжаев С.Т., Лазарев А.В. Гепатоцеллюлярлы обыр кезіндегі жанама эндотелиотропты терапиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 43-52.

Актуальность

Особенностью рака печени является то, что опухолевый процесс развивается в крупнейшем паренхиматозном органе, обладающим максимальной метаболической активностью и очень богатым кровоснабжением. Поэтому опухоль данной локализации с самого начала контактирует с огромным количеством сосудов и соответствующим объемом эндотелиальных клеток [1].

По мере роста новообразования усиливается негативное его влияние на сосудистый эндотелий. При опухолях больших размеров отмечаются нарушения ее кровоснабжения при сохранении высокой метаболической активности, тканевая гипоксия и соответствующая системная реакция эндотелия.

Последнее заключается в выработке факторов, обеспечивающих развитие неоангиогенеза [11]. Однако, даже несмотря на целевую направленность эндотелия на увеличение кровотока при наличии гипоксии, другие системные механизмы способствуют патологическим его изменениям при злокачественных новообразованиях. Это, в первую очередь, оксидативный стресс [19], который, как полагают, в значительной степени выражен у больных злокачественными новообразованиями печени, поскольку этот орган обладает очень высокой метаболической активностью.

Поражение эндотелия в любой области, как известно, вызывает выраженную системную реакцию. До настоящего времени роль вазомоторной и гемостазиологической функции эндотелия в онкологии изучена недостаточно, а применение потенциальных подходов к коррекции нарушений не осуществляется.

Цель исследования – определение результатов коррекции эндотелиальной

дисфункции у больных гепатоцеллюлярным раком.

Материалы и методы

Проведено проспективное экспериментальное клиническое исследование по схеме «опыт-контроль».

Обследование, лечение и последующее наблюдение больных в стационарных и амбулаторных условиях проводилось на клинических базах Алматинского областного онкологического диспансера, Национального центра хирургии Министерства здравоохранения РК (г.Алматы) и Регионального онкологического диспансера г. Семей в течение 2008-2014 гг.

Обследованы 78 больных раком печени (гепатоцеллюлярная карцинома), в том числе 57 мужчин – 73,1% и 21 женщина – 26,9%, средний возраст по группе $57,4 \pm 1,7$ года. Из числа обследованных больных II клин. стадия была диагностирована у 35 (44,9%), IIIA клин. стадия – у 43 больных (52,6%). Для достижения цели исследования они были распределены на 2 группы – основную и сравнения равного численного состава (по 39 пациентов). Не было существенных различий между группами по возрастно-половому составу, распределению клинической стадии, объема новообразования, частоте сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, характеристикам оперативного вмешательства и проводимой противоопухолевой терапии.

Критерии включения в исследование: наличие рака печени II-III клин. стадии (T2N0M0 или T1-2N1M0, T3N0M0) при первичном обследовании; возраст от 40 до 75 лет; осуществление хирургического лечения изолированно или в сочетании с другими методами специфической терапии в качестве основного лечения; наличие информированного согласия пациентов на проведение комбинированного лечения,

включающего применение дополнительных, не входящих в Протоколы лечения препаратов, воздействующих на состояние эндотелия, а также на анонимное использование полученных данных в рамках научного исследования.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 40 и более 75 полных лет; отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе кроме последнего (представление обработанной информации); наличие тяжелых соматических заболеваний (острые формы ИБС, неконтролируемая артериальная гипертензия III ст., хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, сопровождающиеся хронической дыхательной недостаточностью II ФК и выше), хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, сопровождающиеся хронической почечной недостаточностью, системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

В контрольную группу были включены 40 практически здоровых лиц соответствующего возрастного-полового состава.

В качестве методов исследования сосудистого эндотелия использованы: определение содержания циркулирующих

эндотелиоцитов (ЦЭ) в крови; анализ концентрации фактора Виллебранда (ФВ) в крови на формализированных тромбоцитах; определение степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в доплерэхокардиографической пробе.

Для коррекции функционального состояния эндотелия использовали препарат L-аргинина в дозе 2000 мг/сутки в сочетании с ингибиторами АПФ по показаниям (наличие сопутствующей артериальной гипертензии). Назначение препаратов осуществлялось в основной группе.

Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента. При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов (критерий равенства дисперсий Фишера и нормальности распределения – Колмогорова-Смирнова) использован метод Манна-Уитни. Сравнение частот осуществлялось с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Уровнем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В таблице 1 представлены данные, полученные при анализе показателей сосудистого эндотелия у больных раком печени.

Таблица 1.

Показатели состояния сосудистого эндотелия у больных раком печени в зависимости от клинической группы до начала лечения.

Показатель	Контрольная группа (n=40)			Группа больных								
				основная (n=39)				сравнения (n=39)				
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	p<	П25	Me	П75	p<	p1>
ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов	1,9	2,2	2,5	5,7	8,3	11,0	0,01	5,3	8,0	10,6	0,01	0,05
ФВ, %	43,6	51,7	62,8	75,4	93,7	104,0	0,05	68,1	90,9	101,7	0,05	0,05
ЭЗВД, %	14,0	18,6	23,0	7,7	9,4	12,0	0,01	8,3	10,2	12,8	0,01	0,05
P - статистическая значимость различий с контрольной группой												
P ₁ - статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения												

Число циркулирующих эндотелиоцитов у больных с раком печени было увеличено очень значительно (6,1 на 1000 тромбоцитов в основной группе и 5,8 – в группе сравнения, относительные различия с контролем 3,77, 3,64 раза, $p < 0,01$ во всех случаях).

Уровень фактора Виллебранда также имел статистически значимое превышение над средним показателем в контрольной группе. Различия составили 42,0% и 39,2% соответственно (относительные различия с контролем 1,81, 1,76 раза, $p < 0,05$ во всех случаях).

Уровень ЭЗВД был снижен во всех группах. Степень снижения показателя относительно контроля достигала 9,2% и 8,4% от исходного диаметра артерии (1,98, 1,82 раза, $p<0,01$; $p<0,05$). Существенных различий между выделенными группами не было зарегистрировано.

У всех больных было проведено оперативное лечение первичного рака. В послеоперационном периоде осуществлено повторное исследование показателей сосудистого эндотелия. Результаты представлены в таблице 2.

Степень превышения числа циркулирующих эндотелиоцитов, отражающая выраженность повреждения сосудистого эндотелия экзогенными и эндогенными факторами, у больных гепатоцеллюлярным раком была весьма высокой. Наиболее высокие значения показателя были выявлены на 1-е и 3-и сутки, когда превышение над контрольным уровнем было более чем 6-кратным (6,45 и 6,36 раза соответственно, $p<0,01$). Отмечалось достаточно быстрое снижение, на 7-е сутки различия составили 4,05 раза ($p<0,01$ во всех случаях).

Концентрация ФВ также была наиболее высокой непосредственно после оперативного вмешательства. Различия с контролем составляли 2,08 и 2,11 раза на 1 и 3 сутки соответственно ($p<0,01$ в обоих случаях). Степень снижения данного показателя была меньше, чем таковая в отношении числа эндотелиоцитов в крови. На 7 сутки различия с контролем были достаточно высокими и достигали 1,92 раза ($p<0,01$).

Уровень ЭЗВД был в наибольшей степени снижен через 1 сутки после операции (1,48 раза, $p<0,05$), однако ни медиана показателя, ни его непосредственные значения у подавляющего большинства обследованных не были ниже 10%.

На момент обследования, предшествующего операции, содержание циркулирующих эндотелиоцитов в группе больных гепатоцеллюлярным раком, получавших L-аргинин, не имело существенных отличий от группы сравнения. Различия по данному параметру через 1 сутки после операции достигли 1,18 раза, хотя не имели статистической значимости ($p>0,05$), через 3 суток – 1,25 раза ($p<0,05$) и в конце исследования – 1,88 раза ($p<0,01$).

Уровень ФВ был ниже в основной группе на всем протяжении исследования, но статистически значимые различия с группой сравнения имели место только через 1 и 3 суток после операции (1,25 и 1,26 соответственно, $p<0,05$ в обоих случаях).

ЭЗВД была значительно большей у больных основной группы в течение всего послеоперационного периода, при этом степень различий между группами больных не имело особенностей, связанных со сроком обследования (1,48 раза через 1 сутки, 1,62 через 3 суток и 1,52 – через 7 суток, $p<0,05$ во всех случаях).

В таблице 3 представлены данные о клинических результатах лечения с использованием метода коррекции эндотелиальной дисфункции.

Таблица 3.

Ближайшие и отдаленные результаты лечения злокачественных новообразований печени в группах обследованных.

Группы по стадиям	Группы по лечению				
	основная (n=39)		сравнения (n=39)		Р
	абс.число	%	абс.число	%	
Наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде					
II стадия, n=35	2	12,5	6	31,6	<0,05
III стадия, n=43	5	21,7	8	40,0	<0,05
Всего, n=78	7	17,9	14	35,9	<0,05
Развитие рецидивов и/или метастазов					
II стадия, n=35	2	12,5	7	36,8	<0,01
III стадия, n=43	8	34,8	13	65,0	<0,05
Всего, n=78	10	25,6	20	51,3	<0,05

Таблица 2.

Динамика показателей состояния сосудистого эндотелия у больных раком печени в послеоперационном периоде в зависимости от лечения

Показатель	Группа больных											
	основная (n=39)						сравнения (n=39)					
	ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов			ФВ, %			ЗЗВД, %			ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов		
	П25	Me	П75	Р _{ос}	П25	П75	Me	П25	П75	Me	П25	П75
Контрольная группа (n=40)	1,9	2,2	2,5	-	43,6	51,7	62,8	-	14,0	18,6	23,0	-
Больные до операции (1)	6,7	10,0	12,8	>0,05	78,2	95,5	109,4	>0,05	10,7	14,3	16,9	>0,05
Р	<0,01				<0,05				<0,05			
После операции (1 сутки)	12,0	14,2	18,1	>0,05	93,9	107,7	118,7	>0,05	9,5	12,6	15,3	<0,05
(2) Р	<0,01				<0,01				<0,05			
Р ₁₋₂	<0,05				>0,05				>0,05			
(3) 3 суток	13,6	14,0	16,9	<0,05	98,5	109,2	121,5	<0,05	10,6	13,1	17,8	<0,05
Р	<0,01				<0,01				<0,05			
Р ₁₋₃	<0,05				>0,05				>0,05			
Р ₂₋₃	>0,05				>0,05				>0,05			
(4) 7 суток	6,1	8,9	11,5	<0,05	81,6	99,3	106,7	<0,05	12,2	15,0	20,4	<0,05
Р	<0,01				<0,01				<0,05			
Р ₁₋₄	>0,05				>0,05				>0,05			
Р ₂₋₄	<0,05				>0,05				<0,05			
Р ₃₋₄	<0,05				>0,05				>0,05			
Примечание: Р – показатель статистической значимости различий с контрольной группой;												
Р _{п-п} – показатели статистической значимости различий в одной группе больных в динамике;												
Р _{ос} - значимость различий между основной группой и группой сравнения												

У обследованных больных раком печени отмечалась значительная частота осложнений раннего послеоперационного периода, в группе сравнения составившая при II клин. стадии – 31,6%, а при III клин. стадии – 40,0%. Различия между основной группой и группой сравнения были весьма существенными и значимыми при II клин. стадии, составив 2,53 раза ($p < 0,05$), при III клин. стадии их степень была более умеренной (1,84 раза, $p < 0,05$).

Поздние осложнения, связанные с прогрессированием заболевания, также значительно реже выявлялись у пациентов основной группы. При II клин. стадии различия составили 2,94 ($p < 0,01$), при III клин. стадии 1,87 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, наблюдалось существенное снижение частоты ранних и поздних осложнений лечения первичного рака печени при проведении коррекции эндотелиальной дисфункции.

Обсуждение

Немаловажным в онкологии является влияние нарушения эндотелия на состояние системы гемостаза. Существенная часть негативных исходов новообразований связана с тромботическими осложнениями [9,4]. В настоящее время основным подходом к их профилактике является длительное назначение гепаринов и антикоагулянтов непрямого действия [16]. Это представляется вполне обоснованным, так как одним из ведущих механизмов тромбозов при злокачественных опухолях является повышенное выделение фактора VIIa, реакции с участием последнего блокируются антикоагулянтами группы кумаринов [25].

Однако процессы увеличения прокоагулянтной активности при онкологических заболеваниях, как было показано в ряде исследований [6,23], не ограничиваются вышеуказанным механизмом. По разделяемому нами мнению, они включают на начальном этапе также сосудисто-тромбоцитарный компонент [13,21].

Распространение новообразования в сосудистом русле как в виде первичного метастазирования [3], так и после радикального противоопухолевого лечения, также во многом связано с эндотелиальными механизмами. Достаточно сказать, что адгезия

клеточных элементов вне зависимости от их происхождения к нормальному неповрежденному эндотелию маловероятна [18], а циркулирующие опухолевые клетки погибают в течение нескольких суток. В то же время поврежденный эндотелий определяет не только и не столько возможность адгезии и пенетрации отдельными клетками новообразования, сколько их активацию в случае организации тромбов в зоне микроциркуляции [20]. Таким образом, даже максимальная абластика при проведении оперативного вмешательства не может гарантировать отсутствия метастазов, развивающихся после операции.

Сложным и до настоящего времени спорным вопросом остается потенциальное влияние на течение и исходы онкологического процесса препаратов, воздействующих на функции сосудистого эндотелия. Одной из основных точек зрения является повышение риска прогрессирования новообразования при активации NO-синтазы и/или использовании донаторов NO-группы [2,5,7].

Показано ускорение опухолевого роста при росте концентрации NO-групп [15]. Данное наблюдение может найти объяснение в улучшении функционального состояния эндотелия сосудов новообразования, приводящем к увеличению кровоснабжения солидной опухоли. Так, в исследовании [8] данные эффекты были выявлены при локализации опухолей в области головы и шеи.

В то же время, существует и активно развивается противоположная точка зрения, также основанная на результатах экспериментального моделирования опухолевого процесса и анализа отдельных факторов, способствующих его подавлению [10,22,12].

Свидетельством в пользу гипотезы о позитивном влиянии донаторов NO-групп в лечении злокачественных новообразований может служить также исследование, посвященное анализу их роли при гепатоцеллюлярной карциноме. Авторы указывают на наличие роли концентрации NO в определении «биологического поведения» клеток опухоли, причем их способность к

миграции и инвазии снижается при повышенном содержании фактора [14,24].

Имеются также указания на повышение чувствительности опухолевых тканей к химиотерапии при применении донаторов NO, сочетающееся с протекцией нормальных тканей к токсическому воздействию противоопухолевых препаратов [17].

В любом случае, проводимое нами лечение, включающее метод коррекции эндотелиальной дисфункции, проводилось параллельно с радикальным хирургическим лечением. Последнее полностью устраняло риск дальнейшего роста новообразования (вместе с самим новообразованием).

Заключение

Воздействие на сосудистый эндотелий может войти в состав способов противоопухолевого лечения, и, хотя и не в той же мере, как оперативные способы, лучевая, химио- и иммунотерапия, но способно внести позитивный вклад в клинические результаты. Даже тот узконаправленный и не имеющий завершеного теоретического обоснования метод, который был использован в нашем исследовании, способствовал улучшению клинических результатов, по крайней мере, в раннем послеоперационном периоде.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы имеют равноценный вклад в проведении исследования и написании статьи.

Дополнительные источники финансирования для данной работы отсутствуют.

Литература:

1. Balogh J., Victor D., Asham E.H. *et al.* Hepatocellular carcinoma: a review // *J Hepatocell Carcinoma*. 2016. Vol.3. P.41-53.
2. Basudhar D., Glynn S.A., Greer M. *et al.* Coexpression of NOS2 and COX2 accelerates tumor growth and reduces survival in estrogen receptor-negative breast cancer // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017. Vol.114(49). P.13030-13035.
3. Blazejczyk A., Papiernik D., Porshneva K., Sadowska J., Wietrzyk J. Endothelium and cancer metastasis: Perspectives for antimetastatic therapy // *Pharmacol Rep*. 2015. Vol.67(4). P.711-718.

4. Connolly G.C., Khorana A.A., Kuderer N.M. *et al.* Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res*. 2010. Vol.126(2). P.113-118.
5. de Oliveira G.A., Cheng R.Y.S., Ridnour L.A. *et al.* Inducible Nitric Oxide Synthase in the Carcinogenesis of Gastrointestinal Cancers // *Antioxid Redox Signal*. 2017. Vol.26(18). P.1059-1077.
6. Elyamany G., Alzahrani A.M., Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview // *Clin Med Insights Oncol*. 2014. Vol.8. P.129-137.
7. Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R.K. The role of nitric oxide in tumour progression // *Nat Rev Cancer*. – 2006. – Vol.6. – P.521-534.
8. Gallo O., Masini E., Morbidelli L. *et al.* Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer // *J Natl Cancer Inst*. 1998. Vol.90. P.587-596.
9. Halámková J., Penka M. Current Recommendations for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Klin Onkol*. 2017. Vol.30(2). P.100-105.
10. Hickok J.R., Thomas D.D. Nitric oxide and cancer therapy: the emperor has NO clothes. *Curr Pharm Des*. 2010;16:381–91.
11. Hui G., Meng M. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in women with ovarian cancer: A meta-analysis // *J BUON*. 2015. Vol.20(3). P.870-878.
12. Lee S.Y., Rim Y., McPherson D.D., Huang S.L., Kim H. A novel liposomal nanomedicine for nitric oxide delivery and breast cancer treatment // *Biomed Mater Eng*. 2014. Vol.24. P.61-67.
13. Levi M. Cancer-related coagulopathies // *Thromb Res*. 2014. Vol.133. Suppl 2: S70-75.
14. Leon L., Jeannin J.F., Bettaieb A. Post-translational modifications induced by nitric oxide (NO): implication in cancer cells apoptosis // *Nitric Oxide*. 2008. Vol.19. P.77-83.
15. Lo H.W., Hsu S.C., Ali-Sayed M. *et al.* Nuclear interaction of EGFR and STAT3 in the activation of the iNOS/NO pathway // *Cancer Cell*. 2005. Vol.7. P.575-589.
16. Riess H., Habbel P., Jühling A., Sinn M., Pelzer U. Primary prevention and treatment of venous thromboembolic events in patients with gastrointestinal cancers // *World J Gastrointest Oncol*. 2016. Vol.8(3). P.258-270.

17. Qiu M., Ke L., Zhang S. et al. JS-K, a GST-activated nitric oxide donor prodrug, enhances chemosensitivity in renal carcinoma cells and prevents cardiac myocytes toxicity induced by Doxorubicin // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017. Vol.80(2). P.275-286.
18. Singleton P.A. Hyaluronan regulation of endothelial barrier function in cancer // *Adv Cancer Res.* 2014. Vol.123. P.191-209.
19. Søndergaard E.S., Fonnes S., Gögenur I. Endothelial dysfunction after non-cardiac surgery: a systematic review // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015. Vol.59(2). P.140-146.
20. Reymond N., d'Água B.B., Ridley A.J. Crossing the endothelial barrier during metastasis // *Nat Rev Cancer.* 2013. Vol.13(12). P.858-870.
21. Tomczyk M., Nowak W., Jaźwa A. Endothelium in physiology and pathogenesis of diseases // *Postepy Biochem.* 2013. Vol.59(4). P.357-364.
22. Vannini F., Kashfi K., Nath N. The dual role of iNOS in cancer // *Redox Bio.* 2015. Vol.6. P.334-343.
23. Yamashita Y. Hypercoagulable State in Cancer // *Rinsho Byori.* 2015. Vol.63(12). P.1435-1442.
24. Zhou L., Zhang H., Wu J. Effects of nitric oxide on the biological behavior of HepG2 human hepatocellular carcinoma cells // *Exp Ther Med.* 2016. Vol.11(5). P.1875-1880.
25. Wolberg A.S., Mast A.E. Tissue factor and factor VIIa--hemostasis and beyond // *Thromb Res.* 2012. Vol.129. Suppl 2:S1-4.

Контактная информация:

Олжаев Саяхат Таурбекович – директор Алматинского регионального онкологического диспансера Министерства Здравоохранения Республики Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Демченко, 83.

E-mail: s.olzhaev20@gmail.com

Телефон: +7 (727) 399-38-81, +7 (701) 774-99-99