

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И РАК ЖЕЛУДКА: ОТ ЗНАНИЙ К ДЕЙСТВИЮ

С.Т. Олжаев¹, К.С. Титов², З.Х. Хусейнзода³, Б.Ж. Аджибаев¹

¹КГП на ПХВ «Алматинская региональная многопрофильная клиника»,
г. Алматы, Республика Казахстан

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования, г. Москва, Российская Федерация

³АО «Таджикский государственный университет имени Абуали ибн Сино», г. Душанбе, Республика Таджикистан

Рак желудка (РЖ) остаётся одним из наиболее распространённых в мире злокачественных новообразований с высокой летальностью. Среди множества патофизиологических механизмов в последнее время особое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции (ЭД), как ключевому фактору прогрессирования опухоли, ангиогенеза и послеоперационных осложнений. Настоящий обзор обобщает современные знания о роли ЭД в генезе РЖ, включая её влияние на микросреду опухоли, воспалительные процессы, метаболическое перепрограммирование и устойчивость к терапии. Особое внимание уделяется таким молекулярным маркерам ЭД, как оксид азота (NO), фактор фон Виллебранда (vWF) и циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), а также обобщена их прогностическая и диагностическая значимость. Рассматривается влияние оперативного вмешательства и химиотерапии на целостность эндотелия. Помимо этого, обсуждается взаимосвязь инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), хронического воспаления и ЭД. Мы полагаем, что терапевтическое воздействие на ЭД может стать перспективным направлением в улучшении исходов лечения пациентов с РЖ.

Ключевые слова: рак желудка; операция; эндотелиальная дисфункция; эндотелиальные клетки.

Контактное лицо: Олжаев Саяхат Таурбекович, E-mail: solzhayev@mail.ru

Для цитирования: Олжаев С.Т., Титов К.С., Хусейнзода З.Х., Аджибаев Б.Ж. Эндотелиальная дисфункция и рак желудка: от знаний к действию. Журнал Здравоохранение Таджикистана. 2025;366 (3): 112-120. [https:// doi.org/ 10.52888/0514-2515-2025-366-3-112-120](https://doi.org/10.52888/0514-2515-2025-366-3-112-120)

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND STOMACH CANCER: FROM KNOWLEDGE TO ACTION

S.T. Olzhaev¹, K.S. Titov², Z.Kh. Huseinzoda³, B.Zh. Adzhibayev¹.

¹Almaty regional multidisciplinary clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

³SEI Avicenna Tajik State University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Gastric cancer (GC) remains one of the most prevalent malignancies worldwide, with a high mortality rate. Among the many pathophysiological mechanisms involved, endothelial dysfunction (ED) has recently been identified as a key factor in tumour progression, angiogenesis, and postoperative complications. This review summarises the current knowledge regarding the role of ED in the pathogenesis of GC, including its impact on the tumour microenvironment, inflammatory processes, metabolic reprogramming and resistance to therapy. Particular attention is paid to molecular markers of ED, such as nitric oxide (NO), von Willebrand factor (vWF) and circulating endothelial cells (CECs), and their prognostic and diagnostic significance. The impact of surgical intervention and chemotherapy on endothelial integrity is also considered. Additionally, the interrelationship between *Helicobacter pylori* infection, chronic inflammation, and ED is explored. We believe that targeting ED therapeutically may represent a promising approach to improving outcomes in patients with GC.

Keywords: gastric cancer, surgery, endothelial dysfunction, endothelial cells.

Corresponding author: Olzhaev Sayakhat Taurbekovich, E-mail: solzhayev@mail.ru

For citation: Olzhaev S.T., Titov K.S., Huseinzoda Z.Kh., Adzhibayev B.Zh. Endothelial dysfunction and stomach cancer: from knowledge to action. Journal Healthcare of Tajikistan. 2025;366(3): 112-120. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2025-366-3-112-120>

ХАЛАЛЁБИИ ФУНКСИЯИ ЭНДОТЕЛИАЛӢ ВА САРАТОНИ МЕЪДА: АЗ ДОНИШ БА АМАЛИЯ

С.Т. Олжаев¹, К.С. Титов², З.Ҳ. Ҳусейнзода³, Б.Ж. Аджибаев¹

¹КГП дар ПХВ «Клиникаи минтақавии бисёрсоҳагии Алма-Ато», ш. Алма-Ато, Ҷумҳурии Қазоқистон

²АДФМТ «Донишгоҳи россиягии дӯстии халқҳо ба номи Патриса Лумумба» Вазорати илм ва маълумоти оӣ, ш. Москва, Федератсияи Россия

³МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино», ш. Душанбе, Ҷумҳурии Тоҷикистон

Саратони меъда (СМ) яке аз номияҳои бадсифати сатҳи паҳншавиаш нисбатан бештаре дар дунё боқӣ мемонад, ки бо дараҷаи баланди ғавтнокӣ тавсиф меёбад. Вақтҳои охир ба ҳалалёбии функсияи эндотелиалӣ (ХФЭ), дар байни аксари механизмҳои патофизиологӣ, ҳамчун омили асосии авҷгирии омос, ангиогенез ва оризаҳои пасазҷарроҳӣ таваҷҷуҳи махсус дода мешавад. Шарҳи мазкур донишҳои муосирро дар бораи нақши ХФЭ дар генези СМ, бар шумули таъсири он ба микромуҳити омос, раванди илтиҳоб, барномасозии такрории метаболӣ ва устуворият ба муолиҷа ҳулоса менамояд. Ба маркерҳои молекулярӣ чун ФХЭ, ҳамчун оксиди нитроген (NO), омили фон Виллебранд (vWF) ва ҳуҷайраҳои даврзанандаи эндотелиалӣ (ХДЭ) таваҷҷуҳи махсус дода мешавад, инчунин аҳамияти пешгӯйикунанда ва ташхисии онҳо ҷамъбаст карда мешавад. Таъсири амалиёти ҷарроҳӣ ва кимиёдармонӣ ба бутунияти эндотелия баррасӣ мешавад. Илова бар ин, робитаи дучонибаи сирояти *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), илтиҳоби музмин ва ФХЭ муҳокима мегардад. Ба пиндори мо, дар бехбудӣ оқибатҳои муолиҷаи беморони гирифта ба СМ таъсири муолиҷавӣ ба ФХЭ метавонад самти дурнамо гардад.

Калимаҳои калидӣ: саратони меъда; ҷарроҳӣ; ҳалалёбии функсияи эндотели; ҳуҷайраҳои эндотели.

Введение. В 2024 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) / Международное агентство по изучению рака (МАИР) представили международную статистику рака за 2022 год, согласно которому, РЖ находится на 5-м месте по заболеваемости во всем мире: зарегистрировано 968 350 новых случаев или 4.9% от всех случаев рака, при этом летальность составила 6.8% [1].

Ангиогенез злокачественных новообразований неразрывно связан с хроническим воспалением, микроокружением опухоли (МКО), генетическими полиморфизмами, ЭД и другими механизмами прогрессирования и метастазирования опухолей [2, 3].

Впервые описанные в начале XX века, эндотелиальные клетки (ЭК) играют ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, синтезируя вазодилататоры (например, NO), вазоконстрикторы и провоспалительные медиаторы. ЭД характеризуется снижением биодоступности NO, усилением оксидативного стресса и протромботическим состоянием, что приводит к сосудистым нарушениям. В онкохирургии ЭД усугубляет развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса и осложнений в послеоперационном периоде. Ангиогенез, как отличительный признак злокачественного роста, опосредуется фактором роста эндотелия сосудов (с англ. *Vascular endothelial growth factor* – VEGF) и гипоксией. Нарушение функции

ЭК способствует формированию аномальных сосудов, облегчает экстравазацию опухолевых клеток и снижает эффективность терапии.

Настоящий обзор освещает сложное взаимодействие между ЭД и РЖ, описывает механизмы повреждения ЭК, ключевые молекулярные медиаторы и возможные клинические решения в диагностике и лечении. Целью исследования явилось сокращение разрыва между теоретическими знаниями и клинически применимыми стратегиями лечения РЖ.

Еще в 1919 году А. Krogh предположил, что ЭК ответственны за контроль увеличения количества перфузируемых капилляров в ответ на стимуляцию, вызванную увеличением мышечной работы [4].

Открытие простаглицина, мощного ингибитора агрегации тромбоцитов [5] и доказательства его синтеза ЭК в 1977 году, а также последующие сообщения многих исследователей об активной роли эндотелия в вазодилатации сосудистой сети указывают на эндотелий как на ключевого игрока в гомеостазе многих патофизиологических процессов.

ЭК отвечают за снабжение тканей кислородом путем синтеза и высвобождения расслабляющих и сокращающих факторов, модулирующих скорость кровотока. Эти факторы включают в себя

NO, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, метаболиты арахидоновой кислоты, которые передают сигналы через циклооксигеназы, липоксигеназы и пути цитохрома P450, и пептиды, такие как эндотелин, уротензин, натрийуретический пептид С-типа, адреномедуллин, аденозин, пурины, активные формы кислорода и другие. Дисбаланс в синтезе и/или высвобождении таких медиаторов приводит к ЭД [6].

Эндотелий сосудов, монослой ЭК является не только простым барьером между кровью и тканями, но и эндокринным органом. Он активно контролирует степень расслабления и сужения сосудов, экстравазацию растворенных веществ, жидкости, макромолекул и гормонов, а также тромбоцитов и клеток крови. Контролируя тонус сосудов, ЭК регулируют регионарный кровоток [7]. Кроме того, ЭК важны для контроля текучести крови, адгезии и агрегации тромбоцитов, активации лейкоцитов, трансмиграции. Они также строго поддерживают баланс между коагуляцией и фибринолизом и играют важную роль в регуляции иммунных реакций, воспаления и ангиогенеза. Важные морфологические, физиологические и фенотипические различия между ЭК в различных частях артериального дерева, а также между артериями и венами, оптимально поддерживают их функции в этих сосудистых областях [7].

В конце 1960-х годов группа исследователей под руководством Дж. Фолкмана выдвинула гипотезу Фолкмана: рост опухоли зависит от ангиогенеза [8].

К ведущим факторам прогрессирования ангиогенеза при злокачественных новообразованиях относят патологическую передачу сигнала ангиогенного фактора роста как результат генных мутаций в опухоли и повышенную его секрецию иммунными и стромальными клетками, а также аномальный метаболизм микроокружения опухоли (МКО) [9], дисфункцию сосудов и усугубление гипоксии на фоне кислой концентрации ионов водорода в воде (с англ. *expression of hydrogen ion concentration in water* – pH) и нарушений метаболизма [10].

Первые исследования метаболизма рака в начале 1920-х годов показали, что раковые клетки фенотипически характеризуются аэробным гликолизом [11]. Это свойство, называемое эффектом Варбурга, считается отличительной чертой рака. Кислая внеклеточная жидкость, выделяемая раковыми клетками, вызывает злокачественный фенотип, включая инвазию и метастазирование

[12]. Метаболический профиль опухолевых тканей характеризуется низкими концентрациями глюкозы и высокими концентрациями лактата [13].

Агрессивный рост популяции неопластических клеток может приводить к гипоксическим очагам и повышенной экспрессии проангиогенных факторов, что приводит к развитию дезорганизованных сетей кровеносных сосудов, которые функционально и структурно отличаются от нормальной сосудистой сети [14].

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, указывающих на динамическую регуляцию ангиогенеза опухоли путем инфильтрации миелоидных клеток, таких как макрофаги, миелоидные супрессорные клетки и нейтрофилы [15]. Понимание этих регуляторных механизмов имеет решающее значение для разработки стратегий лечения рака. Терапевтические вмешательства, направленные на нарушение опосредованного миелоидными клетками ангиогенеза опухоли, могут изменить микросреду опухоли и преодолеть резистентность опухоли к радио/химиотерапии и иммунотерапии [15].

Общеизвестно, что МКО играет решающую роль в прогрессировании рака и ответе на лечение. МКО представляет собой очень сложную и динамичную смесь типов клеток, включая опухолевые, иммунные и ЭК, растворимые факторы (цитокины, хемокины и факторы роста), кровеносные сосуды и внеклеточный матрикс [16].

Связь опухоли с воспалением была предложена в середине девятнадцатого века Р. Вирховым, и эта концепция была повторно введена Х.Ф. Двораком более века спустя [17]. Нарушение метаболизма ЭК способствует сосудистым расстройствам через ЭД или избыточный ангиогенез [9].

Недавние отчеты показали, что существует прямая причинно-следственная связь между воспалением и развитием рака. У пациентов с раком здоровые ЭК регулируют сосудистый гомеостаз, и считается, что они могут ограничивать рост опухоли, инвазивность и метастазирование. И наоборот, дисфункциональные ЭК, которые подверглись воздействию воспалительного МКО, могут поддерживать прогрессирование рака и метастазирование посредством различных механизмов, включая дисрегуляцию адгезии, проницаемости и активацию сигнализации семейства белковых комплексов факторов транскрипции (например, универсальный фактор транскрипции: с англ. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* - NF- κ B), которые контролируют транскрипцию

дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выработку цитокинов и выживание клеток, а также сигнальный белок и активатор транскрипции (с англ. *signal transducer and activator of transcription 3* - STAT3) [18].

Marcu R. et al. (2018) показали, что специфические для органа ЭК имеют различные паттерны экспрессии кластеров генов, которые поддерживают развитие и функции конкретных органов. Эти ЭК демонстрируют различные барьерные свойства, ангиогенный потенциал и скорость метаболизма и поддерживают специфические функции органов. [19].

В патологических условиях несостоятельность сосудистого эндотелия приводит к вазоконстрикции, снижению эластичности, повышению адгезии тромбоцитов, гиперкоагуляции с последующим развитием микротромбозов [20], что в купе формирует хроническую ишемию органов и тканей, которая запускает апоптоз клеток (в том числе и эндотелиоцитов) как результат нарушения баланса между доставкой и потребностью в кислороде.

Ранние события, такие как активация эндотелия, воспалительная реакция и дисрегуляция вазомоторного тонуса, предшествуют поздним событиям, таким как окислительный стресс, апоптоз эндотелия и микрососудистое разрежение. Последствия включают ремоделирование эндотелия, неоваскуляризацию, дисфункцию органов и клинические проявления [21]. Понимание временной последовательности событий при дисфункции ЭК имеет решающее значение. Ранние события включают также повышенную экспрессию молекул адгезии и повышенную проницаемость сосудов [22]. По мере прогрессирования ЭД начинают проявляться поздние события. К ним относится индукция протромботического состояния, которая может увеличить выработку тромбоцитов, вызывая образование тромбов [23]. Наряду с этим, происходит инициирование эндотелиально-мезенхимального перехода, что является критическим процессом в патологическом прогрессировании различных заболеваний [24].

В своем обзоре Cho J.G. et al. (2018) показали важность процесса эндотелиально-мезенхимального перехода внутри ЭД при воспалении. Это сложный биологический процесс, при котором ЭК теряют свои эндотелиальные характеристики, приобретают мезенхимальные фенотипы и экспрессируют маркеры мезенхимальных клеток. Следствием этого является дисфункция сосудистой

системы: фиброз тканей, легочная артериальная гипертензия и атеросклероз [25].

В дополнение к изменениям в морфологии клеток, ЭК мгновенно реагируют на определенные стимулы потока электрохимической активностью и экспрессией генов. Сдвиговое напряжение вызывает удлинение клеток и образование стрессовых волокон, увеличивает проницаемость, пиноцитоз и интернализацию липопротеинов, участвует в формировании атеросклеротических поражений, увеличивает выработку тканевого активатора плазминогена и усиливает высвобождение vWF и, следовательно, агрегацию тромбоцитов. Оно уменьшает адгезию эритроцитов и лейкоцитов и увеличивает высвобождение простациклина, эндотелиального релаксирующего фактора, гистамина и других соединений, но снижает секрецию эритропоэтина [26, 27]. Наиболее значительным из этих изменений является увеличение высвобождения NO при увеличении напряжения сдвига. Это происходит за счет быстрой активации эндотелиальной синтазы оксида азота (с англ. *endothelial Nitric Oxide Synthase* - eNOS) с повышением регуляции экспрессии гена eNOS и активацией транскрипции промотора eNOS [28].

Ангиогенез регулируется посредством баланса между антиангиогенными и проангиогенными факторами. Семейства VEGF и ангиопоэтина, секретируемые опухолевыми клетками, вызывают ангиогенез опухоли, в то время как антиангиогенные факторы, включая тромбоспондин-1 и ангиостатин, поддерживают опухоль в состоянии покоя [29]. Экспрессия VEGF обнаруживается и повышается в большинстве опухолей человека, включая опухоли молочной железы, головного мозга и шейки матки, и коррелирует с плохим прогнозом [30]. Активация сигнального пути VEGF, способствующая ангиогенезу, вызывает пролиферацию, прорастание и миграцию ЭК опухоли и повышает проницаемость микрососудов [31].

Кровеносные сосуды опухоли являются аномальными и отличаются от нормальных кровеносных сосудов своей морфологией, экспрессией генов и функциональностью [32]. Проявления ЭД зависят от генетических полиморфизмов, которые представляют собой вариации ДНК. Опухолевые ЭК имеют цитогенетические аномалии [33], другой эпигенетический профиль и сигнатуру экспрессии генов, в отличие от нормальных ЭК. В целом, генетические полиморфизмы обладают потенциалом модулировать экспрессию генов, нарушать функцию генов и изменять последовательности, коди-

рующие белок, тем самым влияя на уровни и/или активность белка. Следовательно, эти вариации ДНК могут модулировать восприимчивость к нескольким расстройствам, включая ЭД и ее проявления [34]. В общем, несмотря на противоречивость данных, генетические полиморфизмы, очевидно, влияют на процесс образования опухолей.

Таким образом, все большее признание получает тот факт, что дисфункция сосудистых ЭК является одной из ключевых движущих сил метастазирования опухолей, а терапевтические стратегии, нацеленные на эти клетки, имеют потенциал стать эффективным средством противоопухолевой терапии [35]. В случае появления дисбаланса между продукцией вазодилататорных и вазоконстрикторных медиаторов возникает ЭД [36].

В настоящее время широко изучается роль vWF в прогрессии и лечении онкологических заболеваний. Так, Patmore S. et al. (2020) в своей обзорной статье отразили данные о том, что венозные тромбозы были зарегистрированы у 20% пациентов раком [37]. Другие авторы полагают, что vWF может модулировать пролиферацию клеток и апоптоз, которые относят к нерегулируемым путям развития и прогрессирования рака [38].

Другим маркером ЭД считается степень потери клеток (десквамации), которая оценивается по количеству ЦЭК в крови [39].

Stepanova T.V. et al. (2019) изучали роль уровня метаболитов NO, асимметричного диметиларгинина, эндотелина-1, vWF, тромбомодулина и других маркеров ЭД и показали, что обнаружение специфических биохимических маркеров в крови является эффективным способом диагностики ЭД, характеризующим состояние эндотелия сосудов [40].

Таким образом, ЭД возникает при нарушении генерации или доступности NO, полученного из эндотелия, что приводит к снижению вазодилаторной реакции, а также к протромботическому и провоспалительному эндотелию.

В хирургии состояние эндотелия рассматривается главным образом как один из важнейших предикторов и патогенетических компонентов ССВО. Доказано негативное воздействие оперативного вмешательства (операционного стресса) на эндотелиальную функцию [41].

РЖ рассматривается как многоступенчатый прогрессирующий процесс. Ранним показателем предрасположенности к РЖ является аномальная гиперпролиферация эпителиальных клеток желудка при таких состояниях как хронический атрофиче-

ский гастрит, дисплазия и кишечная метаплазия, которые считаются предраковыми [42].

Хроническая инфекция *H. pylori* потенциально может привести к развитию РЖ посредством чрезмерной продукции NO, в качестве одного из механизмов [43].

Cai W. et al. (2022) показали, что клетки РЖ синтезируют vWF, который опосредует адгезию раковых клеток к ЭК, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу и усиливает ангиогенез [44]. В дальнейшем эта же группа авторов пришла к выводу, что более высокие уровни vWF были связаны с агрессией РЖ и плохими клиническими исходами для пациентов.

Li B. et al. (2018) изучали роль эндотелиальных прогениторных клеток и ЭК в периферической крови пациентов с РЖ, экспрессию VEGF, а также плотность микрососудов в тканях РЖ [45] и пришли к выводу, что прогениторные ЭК в периферической крови играют важную роль в развитии РЖ и могут быть перспективным индикатором диагностики и прогноза РЖ.

Senchukova M.A. (2021) в своем крупномасштабном обзоре обсуждает факторы, влияющие на ангиогенез, механизмы формирования микрососудов опухоли и особенности их морфологии, а также их роль в прогрессировании РЖ [46]. Резюме этого обзора: происхождение, степень зрелости, морфологические особенности и функциональность микрососудов опухоли имеют решающее значение для доставки лекарственных препаратов к опухоли, и кроме того, определяют чувствительность микрососудов опухоли к ангиогенной терапии.

Известно, что злокачественные новообразования, в частности солидные опухоли, экспрессируют VEGF, так как без дополнительного кровообращения эти опухоли не могут развиваться и метастазировать. Так, Macedo F. et al. (2017) в своем обзоре рекомендуют использовать ангиогенный фактор VEGF-A в качестве маркера прогрессирования заболевания и ремиссии, при этом высокие уровни ангиогенных и ростовых факторов в сыворотке и опухолях связаны с худшими результатами у пациентов с карциномой желудка [47].

Kirichenko Y. et al. (2020) изучили динамику показателей ЭД, жесткости сосудистой стенки и состояния микроциркуляции у пациентов РЖ и доказали достоверное усиление нарушений ЭД на фоне химиотерапии [48].

Общим свойством как химиотерапии, так и современных противоопухолевых методов лечения

является высокая частота сосудистой токсичности, преимущественно связанной с повреждением эндотелия. Несмотря на различия в механизмах действия, клинические проявления могут совпадать и включать широкий спектр нарушений - от артериальной гипертензии и вазоспастических реакций до тромботических осложнений в артериальной и венозной системах и синдрома капиллярной утечки [49].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что ряд препаратов, как уже применяемых, так и находящихся на стадии изучения - включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина I, ангиотензин I, антиоксиданты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, активаторы эндотелиальной NO-синтазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5, сфингозин-1-фосфат и статины - обладают эндотелиопротективными свойствами. Однако, учитывая различия в механизмах их действия, выбор конкретного препарата должен основываться на патогенетических особенностях ЭД [50].

Таким образом, многочисленные публикации подтверждают сложный характер взаимосвязи между ЭД и РЖ, при этом ЭД рассматривается как важный фактор, способствующий развитию и прогрессированию РЖ. В настоящее время продолжается разработка подходов к коррекции ЭД при РЖ, однако они требуют дальнейшего подтверждения эффективности в рамках рандомизированных клинических исследований. Среди потенциально перспективных направлений - использование антиоксидантов и вазодилататоров.

Заключение. ЭД представляет собой неотъемлемый компонент патогенеза РЖ, влияющий как на развитие опухоли, так и на исходы лечения. В настоящее время накоплено достаточно данных о роли ЭД в нарушении сосудистой проницаемости, активации воспалительных и тромботических каскадов, ангиогенезе и снижении эффективности противоопухолевой терапии. Такие маркеры, как ЦЭК, vWF и NO могут использоваться в клинической практике для раннего выявления васкулопатий и оценки прогноза.

Инфекция *H. pylori*, оперативные вмешательства и опухоли-ассоциированные метаболические нарушения усугубляют сосудистое повреждение и создают условия для прогрессирования злокачественного процесса. Учитывая многофакторный характер ЭД, необходимо комплексное междисциплинарное исследование с целью разработки

персонализированных диагностических и терапевтических стратегий.

Внедрение оценки состояния эндотелия в клиническую практику может повысить эффективность стратификации риска, прогнозирования осложнений и выбора противоопухолевой терапии. Эндотелий становится не только маркером, но и перспективной терапевтической мишенью в лечении РЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang X., Yang L., Liu S., Cao L.L., Wang N., Li H.C. et al. [Interpretation on the report of global cancer statistics 2022]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2024, Jul 23;46(7):710-721. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20240416-00152.
2. Crusz S.M., Balkwill F.R. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):584-96. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.105.
3. Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W.A.W. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024 Jun 20;29(6):223. doi: 10.31083/j.fbl2906223.
4. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol*. 1919 May 20;52(6):409-15. doi: 10.1113/jphysiol.1919.sp001839.
5. Moncada S., Higgs E.A., Vane J.R. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin x), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*. 1977 Jan 1;1(8001):18-20. doi: 10.1016/s0140-6736(77)91655-5.
6. Lubrano V., Balzan S. Roles of LOX-1 in microvascular dysfunction. *Microvasc Res*. 2016 May;105:132-40. doi: 10.1016/j.mvr.2016.02.006.
7. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 7;20(18):4411. doi: 10.3390/ijms20184411.
8. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971 Nov 18;285(21):1182-6. doi: 10.1056/NEJM197111182852108.
9. Eelen G., de Zeeuw P., Treps L., Harjes U., Wong B.W., Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev*. 2018 Jan 1;98(1):3-58. doi: 10.1152/physrev.00001.2017.
10. Feldman L. Hypoxia within the glioblastoma tumor microenvironment: a master saboteur of novel treatments. *Front Immunol*. 2024 Jun 26;15:1384249. doi: 10.3389/fimmu.2024.1384249.
11. Warburg O., Posener K., Negelein E. Über den Stoffwechsel der Tumoren (On metabolism of tumors) *Biochem Z*. 1924;152:319-344.
12. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956 Feb 24;123(3191):309-14. doi: 10.1126/science.123.3191.309.

13. Walenta S., Voelxen N.F., Mueller-Klieser W. Lactate-An Integrative Mirror of Cancer Metabolism. *Recent Results Cancer Res.* 2016;207:23-37. doi: 10.1007/978-3-319-42118-6_2.
14. Schaaf M.B., Garg A.D., Agostinis P. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death Dis.* 2018 Jan 25;9(2):115. doi: 10.1038/s41419-017-0061-0.
15. Yang F., Lee G., Fan Y. Navigating tumor angiogenesis: therapeutic perspectives and myeloid cell regulation mechanism. *Angiogenesis.* 2024 Aug;27(3):333-349. doi: 10.1007/s10456-024-09913-z/.
16. Leone P., Malerba E., Susca N., Favoino E., Perosa F., Brunori G. et al. Endothelial cells in tumor microenvironment: insights and perspectives. *Front Immunol.* 2024 Feb 15;15:1367875. doi: 10.3389/fimmu.2024.1367875.
17. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med.* 1986 Dec 25;315(26):1650-9. doi: 10.1056/NEJM198612253152606.
18. Malhab L.J.B., Saber-Ayad M.M., Al-Hakm R., Nair V.A., Paliogiannis P., Pintus G. et al. Chronic Inflammation and Cancer: The Role of Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. *Curr Pharm Des.* 2021;27(18):2156-2169. doi: 10.2174/1381612827666210303143442.
19. Marcu R., Choi Y.J., Xue J., Fortin C.L., Wang Y., Nagao R.J. et al. Human Organ-Specific Endothelial Cell Heterogeneity. *iScience.* 2018 Jun 29;4:20-35. doi: 10.1016/j.isci.2018.05.003.
20. Gimbrone, M.A., García-Cardena G. Endothelial Cell: Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
21. Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W.A.W. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024 Jun 20;29(6):223. doi: 10.31083/j.fbl2906223.
22. Corban M.T., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Jul;39(7):1272-1274. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312836.
23. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., Antonopoulos A.S., Siasos G., Tsioufis C., Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines.* 2021 Jul 6;9(7):781. doi: 10.3390/biomedicines9070781.
24. Bischoff J. Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Circ Res.* 2019 Apr 12;124(8):1163-1165. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314813.
25. Cho J.G., Lee A., Chang W. et al. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Front Immunol.* 2018 Feb 20;9:294. doi: 10.3389/fimmu.2018.00294.
26. Bellien J., Jacob M., Richard V., Wils J., Le Cam-Duchez V., Joannidès R. Evidence for wall shear stress-dependent t-PA release in human conduit arteries: role of endothelial factors and impact of high blood pressure. *Hypertens Res.* 2021 Mar;44(3):310-317. doi: 10.1038/s41440-020-00554-5.
27. Resnick N., Gimbrone M.A. Jr. Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression. *FASEB J.* 1995 Jul;9(10):874-82. doi: 10.1096/fasebj.9.10.7615157.
28. Xiao Z., Zhang Z., Ranjan V., Diamond S.L. Shear stress induction of the endothelial nitric oxide synthase gene is calcium-dependent but not calcium-activated. *J Cell Physiol.* 1997 May;171(2):205-11. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199705)171:2<205:AID-JCP11>3.0.CO;2-C.
29. Katayama Y., Uchino J., Chihara Y. et al. Tumor Neovascularization and Developments in Therapeutics. *Cancers (Basel).* 2019 Mar 6;11(3):316. doi: 10.3390/cancers11030316.
30. Dudvarski Stanković N., Bicker F., Keller S. et al. EGFL7 enhances surface expression of integrin $\alpha 5\beta 1$ to promote angiogenesis in malignant brain tumors. *EMBO Mol Med.* 2018 Sep;10(9):e8420. doi: 10.15252/emmm.201708420.
31. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis // *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-467. PMID: 30173249.
32. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci.* 2020 May;77(9):1745-1770. doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.
33. Chennakrishnaiah S., Tsering T., Gregory C., Tawil N., Spinelli C., Montermini L. et al. Extracellular vesicles from genetically unstable, oncogene-driven cancer cells trigger micronuclei formation in endothelial cells. *Sci Rep.* 2020 May 22;10(1):8532. doi: 10.1038/s41598-020-65640-7.
34. Chiarella P., Capone P., Sisto R. Contribution of Genetic Polymorphisms in Human Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 4;20(2):912. doi: 10.3390/ijerph20020912.
35. Feng Y., Luo S., Fan D. et al. The role of vascular endothelial cells in tumor metastasis / Y. Feng, // *Acta Histochem.* 2023 Aug;125(6):152070. doi: 10.1016/j.acthis.2023.152070.
36. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2017;16(1):4-15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.

37. Patmore S., Dharni S.P.S., O'Sullivan J.M. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost* 2020 Oct;18(10):2444-2456. doi: 10.1111/jth.14976.
38. Moik F., Ay C. Hemostasis and cancer: Impact of haemostatic biomarkers for the prediction of clinical outcomes in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2022 Dec;20(12):2733-2745. doi: 10.1111/jth.15880.
39. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лаб. диагностика*. – 2001. – №1. – С. 50-52. Petrishchev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D. et al. Diagnostic value of determining desquamated endothelial cells in the blood. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2001;(1):50–52. (In Russ.).
40. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E. et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(1):34-41. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
41. Батурин В.А., Фишер В.В., Сергеев С.А., Яцук И.В. Магний-кальциевое равновесие и эндотелиальная дисфункция при операционном стрессе. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(1):22-25. doi: 10.14300/mnnc.2014.09006. Baturin V.A., Fischer V.V., Sergeev S.A., Yatsuk I.V. Magnesium-calcium balance and endothelial dysfunction during surgical stress. *Medical News of North Caucasus*. 2014;9(1):22–25. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2014.09006.
42. Park Y.H., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015 Mar;20(1):25-40. doi: 10.15430/JCP.2015.20.1.25.
43. Reyes V.E. Helicobacter pylori and Its Role in Gastric Cancer. *Microorganisms*. 2023 May 17;11(5):1312. doi: 10.3390/microorganisms11051312.
44. Wang M., Cai W., Yang A.J. et al. Gastric cancer cell-derived extracellular vesicles disrupt endothelial integrity and promote metastasis. *Cancer Lett*. 2022 Oct 1;545:215827. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215827.
45. Li B., Nie Z., Zhang D. et al. Roles of circulating endothelial progenitor cells and endothelial cells in gastric carcinoma. *Oncol Lett*. 2018 Jan;15(1):324-330. doi: 10.3892/ol.2017.7272.
46. Senchukova M.A. Issues of origin, morphology and clinical significance of tumor microvessels in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2021 Dec 28;27(48):8262-8282. doi: 10.3748/wjg.v27.i48.8262.
47. Macedo F., Ladeira K., Longatto-Filho A. et al. Gastric Cancer and Angiogenesis: Is VEGF a Useful Biomarker to Assess Progression and Remission? *J Gastric Cancer*. 2017 Mar;17(1):1-10. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e1.
48. Kirichenko Y.Y., Belenkov Y.N., Privalova E.V. et al. Vasculotoxicity of Chemotherapy: Assessment of Endothelial Dysfunction Biomarkers' Levels in Gastric Cancer Patients. *Kardiologiya*. 2020 Jun 2;60(5):1069. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n1069.
49. Campia U. Vascular effects of cancer treatments. *Vasc Med*. 2020 Jun;25(3):226-234. doi: 10.1177/1358863X20914978.
50. Su J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015 Nov 26;7(11):719-41. doi: 10.4330/wjc.v7.i11.719.

Информация об авторах

Олжаев Саяхат Таурбекович - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, доцент кафедры онкологии с курсом радиологии, Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3312-323X>

E-mail: solzhayev@mail.ru

Титов Константин Сергеевич - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института Российского Университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

E-mail: ks-titov@mail.ru

Хусейнзода Зафар Хабибулло - доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского онкологического научного центра, проректор по лечебной работе и последипломному образованию Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино, Душанбе, Таджикистан.

ORCID ID:

E-mail: saraton59a@mail.ru

Аджибаев Бауржан Жоркаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней, Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0756-0273>

E-mail: 87011495856@mail.ru

Information about the authors

Olzhayev Sayakhmat Taurbekovich – candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the department of oncology with a course in radiology, Kazakh-Russian medical university, Almaty, Kazakhstan.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3312-323X>

E-mail: solzhayev@mail.ru

Titov Konstantin Sergeevich – doctor of medical sciences, professor, leading researcher, Moscow multidisciplinary scientific and clinical center named after S.P. Botkin, professor of the department of oncology and roentgenology named after V.P. Kharchenko, Medical institute of the peoples' friendship university of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

E-mail: ks-titov@mail.ru

Huseinzoda Zafar Habibullo – doctor of medical sciences, professor, director of the Republican oncology research center, vice-rector for medical work and postgraduate education of the Tajik state medical university named after Abu Ali ibn Sino, Dushanbe, Tajikistan.

ORCID ID:

E-mail: saraton59a@mail.ru

Adjibayev Baurzhan Zhorkaevich - candidate of medical sciences, assistant professor of the department of internal medicine, Kazakh-Russian medical university, Almaty, Kazakhstan.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0756-0273>

E-mail: 87011495856@mail.ru

Информация об источнике пожержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой пожержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Т. Олжаев - разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование, общая ответственность.

К.С. Титов - разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

З.Х. Хусейнзода - анализ полученных данных, редактирование.

Б.Ж. Аджибаев - сбор материала, статистическая обработка данных, подготовка текста.

AUTHORS CONTRIBUTION

S.T. Olzhayev - conception and design, analysis and interpretation, critical revision of the article, overall responsibility.

K.S. Titov - conception and design, analysis and interpretation, critical revision of the article.

Z.H. Huseinzoda - analysis and interpretation, critical revision of the article.

B.Zh. Adjibayev - overall responsibility, statistical data processing, writing the article.

Поступила в редакцию / Received: 24.07.2025

Принята к публикации / Accepted: 25.08.2025