

УДК 616-091

doi: 10.21685/2072-3032-2025-2-12

Особенности васкуляризации злокачественных опухолей органов желудочно-кишечного тракта: метаанализ исследований

Е. В. Комарова¹, Н. О. Цыплихин², А. Д. Верзунов³

^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹ekaterina-log@inbox.ru, ²cyplikhin@mail.ru, ³vierzig04@mail.ru

Аннотация. Актуальность исследования продиктована тем, что в настоящее время, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта занимают большую долю в структуре онкологических заболеваний. Помимо этого, зачастую они диагностируются на поздних стадиях за счет продолжительности бессимптомного периода течения заболевания, и больные обращаются в профильные медицинские учреждения уже с активным распространением метастазов, поэтому изучение особенностей кровоснабжения злокачественных новообразований данной локализации позволяет определить факторы, на которые следует воздействовать при лечении для предотвращения и прогнозирования дальнейшего распространения опухолевого процесса. Целью данного исследования является анализ экспериментальных данных на предмет выявления особенностей кровоснабжения опухолей, локализованных в органах желудочно-кишечного тракта, и их влияния на течение заболевания.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, васкуляризация, желудочно-кишечный тракт, кровоснабжение, ангиогенез

Для цитирования: Комарова Е. В., Цыплихин Н. О., Верзунов А. Д. Особенности васкуляризации злокачественных опухолей органов желудочно-кишечного тракта: метаанализ исследований // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 2. С. 134–144. doi: 10.21685/2072-3032-2025-2-12

Features of vascularization of malignant tumors of the gastrointestinal tract: a meta-analysis of studies

E.V. Komarova¹, N.O. Tsyplihin², A.D. Verzunov³

^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia

¹ekaterina-log@inbox.ru, ²cyplikhin@mail.ru, ³vierzig04@mail.ru

Abstract. The relevance of this scientific article is dictated by the fact that currently malignant tumors of the gastrointestinal tract occupy a large share in the structure of oncological diseases. In addition, they are often diagnosed at late stages due to the duration of the asymptomatic period of the disease and patients seek specialized medical institutions already with the active spread of metastases, therefore, the study of the features of the blood supply of malignant neoplasms of this localization, first of all, allows us to determine the factors that should be influenced during treatment in order to prevent and predict further spread of the tumor process. The purpose of this study is to analyze experimental data to identify the features of the blood supply of tumors localized in the organs of the gastrointestinal tract and their impact on the course of the disease.

Keywords: malignant tumors, vascularization, gastrointestinal tract, blood supply, angiogenesis

© Комарова Е. В., Цыплихин Н. О., Верзунов А. Д., 2025. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

For citation: Komarova E.V., Tsyplihin N.O., Verzunov A.D. Features of vascularization of malignant tumors of the gastrointestinal tract: a meta-analysis of studies. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2025;(2):134–144. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-2-12

Введение

Васкуляризация опухолей – это важнейшая часть существования опухолей различной локализации, так как им так же, как и нормальным клеткам человеческого организма, важно наличие кислорода, питательных веществ и путей реализации продуктов их метаболизма, а соответственно и наличие кровеносных сосудов [1].

Однако для развития опухолей недостаточно уже имеющихся в организме сосудов, поэтому запускается процесс образования новых – ангиогенез [2–5]. Ангиогенез представляет собой формирование кровеносных сосудов на базе уже существующих. Впервые гипотезу о зависимости роста и метастазирования опухолей от процессов ангиогенеза, инициированного химическими сигналами от опухолевых клеток, выдвинул Джуда Фолкман в 1971 г. [6]. Сформированные опухолевые сосуды отличаются от нормальных, они аномальны как структурно, так и функционально. Опухолевые сосуды формируют сосудистые сети из хаотично расположенных сосудов с разным диаметром, вследствие чего кровоток будет хаотичным и неравномерным. Помимо этого, в исследованиях отмечается вариабельность характеристик кровотока и сосудистой проницаемости от опухоли к опухоли [7].

Микроциркуляция в злокачественных опухолях пищевода

Рак пищевода – это распространенная злокачественная опухоль человеческого организма, развивающаяся в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта [8].

Артериальное кровоснабжение пищевода в основном происходит в слизистом и подслизистом слоях и может быть разделено на шейный, грудной и брюшной сегменты в зависимости от расположения [9, 10]. Артериальное кровоснабжение шейного отдела пищевода в основном осуществляется из подъязычной артерии; грудного – непосредственно из аорты (пищеводные ветви) и бронхиальной артерии, некоторая часть из межреберной; брюшного – из левой диафрагмальной, левой желудочной и короткой желудочной артерии. Вены пищевода, в свою очередь, обычно сопровождают эти артерии [11–13].

Опухолевые сосуды, сформированные в процессе ангиогенеза, играют важную роль в процессе гематогенного метастазирования, что объясняется воздействием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), хемокинов и воспалительных цитокинов. Они стимулируют процесс формирования опухолевых сосудов, а фактор роста сосудов опухолевых клеток, помимо стимуляции ангиогенеза, увеличивает проницаемость сосудистой стенки за счет взаимодействия с кальмодулиновыми соединениями эндотелия сосудов [14–17].

Помимо факторов роста и воспалительных цитокинов, в метастазировании рака пищевода гематогенным путем принимают участие специфичные белки, например матриксные металлопротеиназы, представляющие собой класс цинксодержащих пептидаз, участвующих в процессе ремоделирования

тканей и заживления ран в микроокружении организма [18]. Матриксные металлопротеиназы способны нарушать плотные соединения между клетками, разрушая внутриклеточный матрикс, что, в свою очередь, приводит к протеолизу базальной мембраны микрососудов и способствует миграции опухолевых клеток в сосудистое русло [19]. Также матриксные металлопротеиназы способны стимулировать высвобождение эндотелиального фактора роста сосудов из опухолевых клеток, влияя на процесс ангиогенеза [20]. В ходе гематогенного метастазирования адгезия между опухолевыми клетками ослабевает, что приводит к их отделению от окружающих клеток, в то время как адгезия между опухолевыми клетками и клетками базальной мембраны только усиливается и в результате эпителиально-мезенхимального перехода они попадают в кровоток через сосудистый эндотелий [21–24]. Попадая в кровоток, опухолевые клетки, как правило, циркулируют в виде отдельных клеток, которые успешно элиминируются под воздействием иммунной системы и не приводят к образованию метастазов, однако в случае их объединения в кластеры риск возникновения метастазов повышается [25–29]. Обычно рак пищевода дает гематогенные метастазы по ходу сосудов, кровоснабжающих пищевод, например: в желудок – через желудочную артерию, в бронхи и легкие – через бронхиальную артерию [14].

Группой ученых (Porschen R., Classen S., Piontek M., Borchard F.) было проведено исследование, в котором отмечаются измененные параметры опухолевых сосудов по сравнению с нормальными, а именно: относительный объем капилляров, относительный общий объем сосудов, площадь их поверхности и протяженность капиллярного русла. Параметры опухолевых сосудов снижены в 1,4–2,3 раза по сравнению с нормальными сосудами. Среднее расстояние между опухолевыми капиллярами и началом зоны некроза составляло 94 микрон с погрешностью 34 микрона. Отмечается, что общая плотность сосудов не зависит от стадии развития опухоли по классификации TNM, ее диаметра или общей пролиферации опухоли. Однако сообщается, что присутствует зависимость между процентом пролиферирующих опухолевых клеток в опухолевом тяже и расстоянием между капиллярами, расположенными по краям этих тяжей. Данное наблюдение позволило авторам статьи высказать мнение о том, что рак пищевода состоит из множества опухолевых тяжей, каждый из которых питается собственными капиллярами, расположенными у основания каждого опухолевого тяжа. Расстояние между опухолевыми капиллярами может говорить об уровне оксигенации опухолевых клеток, который не зависит от стадии или степени злокачественности опухоли [30].

Особенности кровоснабжения злокачественных опухолей желудка

Рак желудка – это наиболее часто встречаемый вид опухоли в мире. В России раком желудка ежегодно заболевают около 40 тыс. человек, причем 55 % из них умирают в течение года с момента установления диагноза в связи с поздним обращением. Рак желудка у мужчин регистрируют в 1,3 раза чаще, нежели у женщин [31, 32].

При анализе особенностей кровоснабжения злокачественных опухолей желудка исследователи обращали внимание на численность микрососудов и

уровень эндотелиального фактора роста сосудов [33]. В ходе изучения гистологических препаратов с раком желудка было выявлено, что края опухоли лучше васкуляризованы, по сравнению с внутренними областями этой же опухоли, при этом зависимости данного феномена от других клинико-патологических параметров отмечено не было. В свою очередь внутренние регионы опухоли желудка существенно различались по выраженности васкуляризации в зависимости от таких параметров, как гистологический тип рака желудка, глубина его инвазии, а также наличие и степень поражения лимфатических узлов. Изучение уровня эндотелиального фактора роста сосудов показало выраженные отличия, связанные с гистологическим типом рака желудка, степенью дифференциации (характерно только для карцином кишечного типа) и инвазией. Отмечается, что при наличии метастазов уровень экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов был выше в первичном очаге опухоли по сравнению с метастатическими ее очагами, но без статистически значимых отличий [34, 35]. Помимо этого, отмечается немаловажная роль альфа-5-бета-1-интегрина (мембранный белок, гликопротеин из надсемейства интегринов, один из основных рецепторов фибронектина), заключающаяся в стимуляции ангиогенеза и ассоциирующаяся с васкулярной инвазией рака желудка [36, 37]. Иммуногистохимическими методами исследования была выявлена его экспрессия в препаратах слизистой оболочки при раке желудка в 68,3 % исследованных образцов, что статистически отличалось от частоты его наблюдения в здоровом желудке. Причем чем ниже уровень дифференцировки злокачественной опухоли, тем выше был уровень экспрессии интегринна [33, 36, 37].

Васкуляризация злокачественных опухолей тонкой кишки

Злокачественные новообразования тонкой кишки встречаются достаточно редко – они составляют 2 % от всех злокачественных новообразований органов брюшной полости, при этом 50 % от общего числа злокачественных опухолей данной группы локализуются в двенадцатиперстной кишке (ДПК) [38]. В свою очередь в структуре опухолей ДПК наиболее часто встречаются аденокарциномы (на их долю приходится около 50–70 %), гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) (30 %,) и нейроэндокринные опухоли (НЭО) (1–3 %) [39–41].

Исследований злокачественных новообразований тонкого кишечника крайне мало, в основном в литературе встречаются лишь описание отдельных клинических случаев. Однако при использовании в диагностике метода компьютерной томографии (КТ) с венозным контрастированием отмечается, что аденокарцинома выглядит как слабоокрашенное образование округлой формы или циркулярное неравномерное уплотнение в области стенки кишки с сужением ее просвета, что позволяет сделать вывод о плохом кровоснабжении опухоли данного вида. В свою очередь ГИСО и НЭО ДПК при исследовании с помощью КТ с контрастированием выглядят как гипervasкулярные образования, активно накапливающие контраст во время исследования. Также о хорошем уровне кровоснабжения опухоли свидетельствует возможность возникновения желудочно-кишечных кровотечений при ее распаде, что клинически будет проявляться калом типа мелены [42–44].

Параметры сосудов, кровоснабжающих злокачественные опухоли толстой кишки

Рак толстой кишки занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости в развитых странах мира и преимущественно представлен злокачественными образованиями ободочной и прямой кишки – колоректальный рак [45–49].

Относительно особенностей кровоснабжения при колоректальном раке, в исследованиях отмечаются изменения параметров кровотока в нижней брыжеечной артерии – повышение средних значений диастолической скорости кровотока, а также снижение показателей средней резистентности сосудов у пациентов с умеренно дифференцированной и низкодифференцированной аденокарциномой, по сравнению с контрольной группой исследования, которая представлена здоровыми людьми. Данная закономерность характерна для пациентов с колоректальным раком II, III и IV стадии – показатели пациентов с I стадией заболевания схожи с показателями здоровых людей. При этом пиковая систолическая скорость кровотока в нижней брыжеечной артерии, даже у пациентов со стадиями II–IV, по сравнению со здоровыми людьми, существенно не отличается. Также на параметры кровотока в нижней брыжеечной артерии достоверно влияет и размер опухоли – у больных отмечается снижение конечной диастолической скорости кровотока в нижней брыжеечной артерии, средние значения индекса резистентности в той же артерии у больных ниже по сравнению со здоровыми людьми, за исключением пациентов с размерами опухоли до 4 см [50].

Заключение

В результате проведенного метаанализа были выявлены как особенности, так и общие черты кровоснабжения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта различной локализации и гистологического типа. Так, было установлено, что образование новых опухолевых сосудов напрямую зависит от экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов, независимо от локализации опухоли и что все такие сосуды являются аномальными по выполняемым функциям и по своему строению. Однако в зависимости от местоположения опухоли фиксировалось влияние других этиологических факторов, помимо фактора роста сосудов, на процесс васкуляризации опухоли (например, альфа-5-бета-1-интегрин при раке желудка). Также было выявлено, что опухоли, локализующиеся в одном и том же органе, могут иметь разную степень васкуляризации в зависимости от ее гистологического типа (аденокарцинома и ГИСО, НЭО, локализующиеся в тонкой кишке (ДПК)). Помимо этого, нельзя не отметить, что изучение васкуляризации опухоли позволяет спрогнозировать возможные пути ее гематогенного метастазирования в зависимости от того, в каком органе она находится и по каким сосудам осуществляется ее питание.

Список литературы

1. Патологическая анатомия : учебник : в 2 т. Т. 1. Общая патология / под ред. В. С. Паукова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 720 с.
2. Кумар В., Аббас А. К., Фаусто Н., Астер Дж. К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : в 3 т. / пер. с англ. ; под ред. Е. А. Коган. М. : Логосфера, 2014. Т. 1. 624 с.

3. Шарафутдинов М. Г., Родионов В. В., Панченко С. В., Морозов В. С. Общая онкология : учеб.-метод. пособие для врачей и студентов. Ульяновск : УлГУ, 2013. 101 с.
4. Шайн А. А. Онкология : учебник для студентов медицинских вузов. Тюмень : Изд. центр «Академия», 2004. 544 с.
5. Ганцев Ш. Х. Онкология : учебник для студентов медицинских вузов. 2-е изд., испр. и доп. М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 488 с.
6. Folkman J., Cotran R. Relation of vascular proliferation to tumor growth // *Int Rev Exp Pathol.* 1976. № 16. P. 207–248.
7. Nagy J. A., Dvorak A. M., Dvorak H. F. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis // *Annu Rev Pathol.* 2007. № 2. P. 251–275. doi: 10.1146/annurev.pathol.2.010506.134925 PMID: 18039100
8. Liu C. Q., Ma Y. L., Qin Q., Wang P. H., Luo Y., Xu P. F. [et al.]. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040 // *Thorac Cancer.* 2023. № 14. P. 3–11. doi: 10.1111/1759-7714.14745
9. Кузнецов С. Л., Мушкамбаров Н. Н. Гистология, цитология и эмбриология : учебник. 3-е изд., испр. и доп. М. : Медицинское информационное агентство, 2016. 640 с.
10. Афанасьев Ю. И., Кузнецов С. Л., Юрина Н. А., Котовский Е. Ф. [и др.]. Гистология, цитология и эмбриология : учебник / под ред. Ю. И. Афанасьева, С. Л. Кузнецова, Н. А. Юриной. 6-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 2004. 768 с.
11. Liebermann-Meffert D. M., Luescher U., Neff U., Ruedi T. P., Allgower M. Esophagectomy without thoracotomy: is there a risk of intramediastinal bleeding a study on blood supply of the esophagus // *Ann Surg.* 1987. № 206. P. 184–192. doi: 10.1097/00000658-198708000-00011
12. Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И. Анатомия человека. 12-е изд., перераб. и доп. СПб. : Изд. дом СПбМАПО, 2006. 720 с.
13. Анатомия человека : учебник : в 3 т. / под ред. М. Р. Сапина. М. : Новая волна: Издатель Умеренков, 2015. Т. 3. 256 с.
14. Wang Y., Yang W., Wang Q., Zhou Y. Mechanisms of esophageal cancer metastasis and treatment progress // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1206504. doi: 10.3389/fimmu.2023.1206504
15. Greenberg J. I., Shields D. J., Barillas S. G., Acevedo L. M., Murphy E., Huang J. [et al.]. A role for VEGF as a negative regulator of pericyte function and vessel maturation // *Nature.* 2008. Vol. 456. P. 809–813. doi: 10.1038/nature07424
16. Saeed A., Park R., Sun W. The integration of immune checkpoint inhibitors with VEGF targeted agents in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: a review on the rationale and results of early phase trials // *J Hematol Oncol.* 2021. Vol. 14. P. 13. doi: 10.1186/s13045-021-01034-0
17. Yang Y., Cao Y. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease // *Semin Cancer Biol.* 2022. Vol. 86. P. 251–261. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.011
18. Woessner J. F. Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling // *FASEB J.* 1991. Vol. 5. P. 2145–2154. doi: 10.1096/fasebj.5.8.1850705
19. Jacob A., Prekeris R. The regulation of MMP targeting to invadopodia during cancer metastasis // *Front Cell Dev Biol.* 2015. Vol. 3. P. 4. doi: 10.3389/fcell.2015.00004
20. Deryugina E. I., Quigley J. P. Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature // *Matrix Biol.* 2015. Vol. 44-46. P. 94–112. doi: 10.1016/j.matbio.2015.04.004
21. Fabricius H. A., Starzonek S., Lange T. The role of platelet cell surface p-selectin for the direct platelet-tumor cell contact during metastasis formation in human tumors // *Front Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 642761. doi: 10.3389/fonc.2021.642761
22. Lambert A. W., Pattabiraman D. R., Weinberg R. A. Emerging biological principles of metastasis // *Cell.* 2017. Vol. 168. P. 670–691. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.037

23. Gupta G. P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework // *Cell*. 2006. Vol. 127. P. 679–695. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001
24. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. 2011. Vol. 144. P. 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
25. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D. T., Donaldson M. C., Wittner B. S., Spencer J. A. [et al.]. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis // *Cell*. 2014. Vol. 158. P. 1110–1122. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013
26. Joosse S. A., Gorges T. M., Pantel K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells // *EMBO Mol Med*. 2015. Vol. 7. P. 1–11. doi: 10.15252/emmm.201303698
27. Chiang S. P., Cabrera R. M., Segall J. E. Tumor cell intravasation // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016. Vol. 311. P. 1–14. doi: 10.1152/ajpcell.00238.2015
28. Chang Y. S., di Tomaso E., McDonald D. M., Jones R., Jain R. K., Munn L. L. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000. Vol. 97. P. 14608–14613. doi: 10.1073/pnas.97.26.14608
29. Labelle M., Hynes R. O. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination // *Cancer Discov*. 2012. Vol. 2. P. 1091–1099. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0329
30. Porschen R., Classen S., Piontek M., Borchard F. Vascularization of carcinomas of the esophagus and its correlation with tumor proliferation // *Cancer Res*. 1994. Vol. 54 (2). P. 587–591. PMID: 8275498.
31. Черенков В. Г. Онкология : учебник. 4-е изд., испр. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 512 с.
32. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия : учебник / под ред. В. С. Паукова. 6-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 880 с.
33. Майбородин И. В., Красильников С. Э., Козьяков А. Е., Бабаянц Е. В., Кулиджанян А. П. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза как прогностического фактора развития рака // *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, № 3. С. 339–347.
34. Grigore D., Simionescu C. E., Stepan A. [et al.]. Assessment of CD105, α -SMA and VEGF expression in gastric carcinomas // *Rom J Morphol Embryol*. 2013. Vol. 54, № 3. P. 701–707.
35. Tomoda M., Maehara Y., Kakeji Y. [et al.]. Intratumoral neovascularization and growth pattern in early gastric carcinoma // *Cancer*. 1999. Vol. 85, № 11. P. 2340–2346.
36. Ren J., Xu S.; Guo D. [et al.]. Increased expression of α 5 β 1-integrin is a prognostic marker for patients with gastric cancer // *Clin Transl Oncol*. 2014. Vol. 16, № 7. P. 668–674. doi: 10.1007/s12094-013-1133-y
37. Wang H. Y., Zhe Chen, Hong Wang [et al.]. Prognostic significance of α 5 β 1-integrin expression in cervical cancer // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013. Vol. 14, №. 6. P. 3891–3895.
38. Ryska M., Hrabal P. Malignant tumours of the duodenum // *Rozhl Chir*. 2015. Vol. 94. P. 497–503. PMID 26767899
39. Halfdanarson T. R., McWilliams R. R., Donohue J. H., Quevedo J. F. A single institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma // *Am J Surg*. 2010. Vol. 199. P. 797–803. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.037
40. Cavallaro G., Polistena A., D’Ermo G., Pedullà G., De Toma G. Duodenal gastrointestinal stromal tumors: review on clinical and surgical aspects // *Int J Surg*. 2012. Vol. 10 (9). P. 463–465. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.08.015
41. Sato Y., Hashimoto S., Mizuno K., Takeuchi M., Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors // *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 22 (30). P. 6817–6828. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6817
42. Китаев В. М., Китаев С. В. Компьютерная томография в гастроэнтерологии : руководство для врачей. М. : МЕДпресс-информ, 2016. 200 с.

43. Бронов О. Ю. Современное состояние диагностики опухолей тонкой кишки // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2013. Т. 8, № 1. С. 127–131.
44. Кригер А. Г., Горин Д. С., Пантелеев В. И., Калдаров А. Р. Диагностика и хирургическое лечение опухолей двенадцатиперстной кишки // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019. № 1. С. 5–13.
45. Расулов А. О., Мамедли З. З., Байчоров А. Б., Перевошиков А. Г., Анурова О. А., Сендерович А. И. Клиническое наблюдение первично-множественных синхронных опухолей: аденокарциномы и гастроинтестинальной стромальной опухоли толстой кишки // Хирургия и онкология. 2015. № 2. С. 45–49.
46. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. [et al.]. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA: Cancer J Clin. 2021. Vol. 71. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
47. Huang M., Wang X., Shao Y., Huang S., Huang Y., Chi P. Surgical Treatment of Splenic Flexure Colon Cancer: Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes of Three Different Surgical Procedures // Front. Oncol. 2022. Vol. 12. P. 884484. doi: 10.3389/fonc.2022.88448
48. Кныш В. И., Петерсон С. Б. Опухоли толстой кишки : справочник по онкологии / под ред. Н. Н. Трапезникова, И. В. Поддубной. М. : Медицина, 1996. С. 321–328.
49. Dachwood K. P. Early detection and prevention of colorectal cancer // Oncol. Res. 1999. Vol. 6, № 2. P. 277–281.
50. Усманова Г. А., Верзакова И. В. Ультразвуковая доплерография в оценке кровотока в нижней брыжеечной артерии у больных колоректальным раком // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. Т. 5, № 4. С. 61–64.

References

1. Paukov V.S. (ed.). *Patologicheskaya anatomiya: uchebnik: v 2 t. T. 1. Obshchaya patologiya = Pathological anatomy: textbook: in 2 volumes. Volume 1. General pathology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2015:720.
2. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster Dzh.K. *Osnovy patologii zabolevaniy po Robbinsu i Kotranu: v 3 t. = Fundamentals of pathology of diseases according to Robbins and Cotran: in 3 volumes*. Transl. from Eng. and ed. by A. Kogan. Moscow: Logosfera, 2014;1:624. (In Russ.)
3. Sharafutdinov M.G., Rodionov V.V., Panchenko S.V., Morozov V.S. *Obshchaya onkologiya: ucheb.-metod. posobie dlya vrachey i studentov = General oncology: teaching aid for doctors and students*. Ul'yanovsk: UIGU, 2013:101. (In Russ.)
4. Shayn A.A. *Onkologiya: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov = Oncology: textbook for students of medical universities*. Tyumen': Izd. tsentr «Akademiya», 2004:544. (In Russ.)
5. Gantsev Sh.Kh. *Onkologiya: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. 2-e izd., ispr. i dop. = Oncology: textbook for students of medical universities. The 2nd edition, revised and supplemented*. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2006:488. (In Russ.)
6. Folkman J., Cotran R. Relation of vascular proliferation to tumor growth. *Int Rev Exp Pathol.* 1976;(16):207–248.
7. Nagy J.A., Dvorak A.M., Dvorak H.F. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2007;(2):251–275. doi: 10.1146/annurev.pathol.2.010506.134925 PMID: 18039100
8. Liu C.Q., Ma Y.L., Qin Q., Wang P.H., Luo Y., Xu P.F. et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer.* 2023;(14):3–11. doi: 10.1111/1759-7714.14745

9. Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N. *Gistologiya, tsitologiya i embriologiya: uchebnyk. 3-e izd., ispr. i dop. = Histology, cytology and embryology: textbook. The 3rd edition, revised and supplemented.* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016:640. (In Russ.)
10. Afanas'ev Yu.I., Kuznetsov S.L., Yurina N.A., Kotovskiy E.F. et al. *Gistologiya, tsitologiya i embriologiya: uchebnyk. 6-e izd., pererab. i dop. = Histology, cytology and embryology: textbook. The 6th edition, revised and supplemented.* Moscow: Meditsina, 2004:768. (In Russ.)
11. Liebermann-Meffert D.M., Luescher U., Neff U., Ruedi T.P., Allgower M. Esophagectomy without thoracotomy: is there a risk of intramediastinal bleeding a study on blood supply of the esophagus. *Ann Surg.* 1987;(206):184–192. doi: 10.1097/0000658-198708000-00011
12. Prives M.G., Lysenkov N.K., Bushkovich V.I. *Anatomiya cheloveka. 12-e izd., pererab. i dop. = Human anatomy. The 12th edition, revised and supplemented.* Saint Petersburg: Izd. dom SPbMAPO, 2006:720. (In Russ.)
13. Sapin M.R. (ed.). *Anatomiya cheloveka: uchebnyk: v 3 t. = Human anatomy: textbook: in 3 volumes.* Moscow: Novaya volna: Izdatel' Umerenkov, 2015;3:256. (In Russ.)
14. Wang Y., Yang W., Wang Q., Zhou Y. Mechanisms of esophageal cancer metastasis and treatment progress. *Front. Immunol.* 2023;14:1206504. doi: 10.3389/fimmu.2023.1206504
15. Greenberg J.I., Shields D.J., Barillas S.G., Acevedo L.M., Murphy E., Huang J. et al. A role for VEGF as a negative regulator of pericyte function and vessel maturation. *Nature.* 2008;456:809–813. doi: 10.1038/nature07424
16. Saeed A., Park R., Sun W. The integration of immune checkpoint inhibitors with VEGF targeted agents in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: a review on the rationale and results of early phase trials. *J Hematol Oncol.* 2021;14:13. doi: 10.1186/s13045-021-01034-0
17. Yang Y., Cao Y. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. *Semin Cancer Biol.* 2022;86:251–261. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.011
18. Woessner J.F.Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J.* 1991;5:2145–2154. doi: 10.1096/fasebj.5.8.1850705
19. Jacob A., Prekeris R. The regulation of MMP targeting to invadopodia during cancer metastasis. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:4. doi: 10.3389/fcell.2015.00004
20. Deryugina E.I., Quigley J.P. Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature. *Matrix Biol.* 2015;44-46:94–112. doi: 10.1016/j.matbio.2015.04.004
21. Fabricius H.A., Starzonek S., Lange T. The role of platelet cell surface p-selectin for the direct platelet-tumor cell contact during metastasis formation in human tumors. *Front Oncol.* 2021;11:642761. doi: 10.3389/fonc.2021.642761
22. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* 2017;168:670–691. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.037
23. Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell.* 2006;127:679–695. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001
24. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
25. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T., Donaldson M.C., Wittner B.S., Spencer J.A. et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell.* 2014;158:1110–1122. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013
26. Joosse S.A., Gorges T.M., Pantel K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells. *EMBO Mol Med.* 2015;7:1–11. doi: 10.15252/emmm.201303698
27. Chiang S.P., Cabrera R.M., Segall J.E. Tumor cell intravasation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;311:1–14. doi: 10.1152/ajpcell.00238.2015

28. Chang Y.S., di Tomaso E., McDonald D.M., Jones R., Jain R.K., Munn L.L. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:14608–14613. doi: 10.1073/pnas.97.26.14608
29. Labelle M., Hynes R.O. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer Discov*. 2012;2:1091–1099. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0329
30. Porschen R., Classen S., Piontek M., Borchard F. Vascularization of carcinomas of the esophagus and its correlation with tumor proliferation. *Cancer Res*. 1994;54(2):587–591. PMID: 8275498.
31. Cherenkov V.G. *Onkologiya: uchebnik. 4-e izd., ispr. i dop. = Oncology: textbook. The 4th edition, revised and supplemented*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020:512. (In Russ.)
32. Strukov A.I., Serov V.V. *Patologicheskaya anatomiya: uchebnik. 6-e izd., pererab. i dop. = Pathological anatomy: textbook. The 6th edition, revised and supplemented*. Moscow: GEOTAR-Media, 2015:880. (In Russ.)
33. Mayborodin I.V., Krasil'nikov S.E., Kozyakov A.E., Babayants E.V., Kulidzhanyan A.P. The feasibility of studying tumor angiogenesis as a prognostic factor in cancer development. *Novosti khirurgii = Proceedings of surgery*. 2015;23(3):339–347. (In Russ.)
34. Grigore D., Simionescu C.E., Stepan A. et al. Assessment of CD105, α -SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3):701–707.
35. Tomoda M., Maehara Y., Kakeji Y. et al. Intratumoral neovascularization and growth pattern in early gastric carcinoma. *Cancer*. 1999;85(11):2340–2346.
36. Ren J., Xu S.; Guo D. et al. Increased expression of $\alpha 5\beta 1$ -integrin is a prognostic marker for patients with gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(7):668–674. doi: 10.1007/s12094-013-1133-y
37. Wang H.Y., Zhe Chen, Hong Wang et al. Prognostic significance of $\alpha 5\beta 1$ -integrin expression in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(6):3891–3895.
38. Ryska M., Hrabal P. Malignant tumours of the duodenum. *Rozhl Chir*. 2015;94:497–503. PMID 26767899
39. Halfdanarson T.R., McWilliams R.R., Donohue J.H., Quevedo J.F. A single institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2010;199:797–803. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.037
40. Cavallaro G., Polistena A., D'Ermo G., Pedullà G., De Toma G. Duodenal gastrointestinal stromal tumors: review on clinical and surgical aspects. *Int J Surg*. 2012;10(9):463–465. doi: 10.1016/j.ijso.2012.08.015
41. Sato Y., Hashimoto S., Mizuno K., Takeuchi M., Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2016;22(30):6817–6828. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6817
42. Kitaev V.M., Kitaev S.V. *Komp'yuternaya tomografiya v gastroenterologii: rukovodstvo dlya vrachey = Computed tomography in gastroenterology: a guide for physicians*. Moscow: MEDpress-inform, 2016:200. (In Russ.)
43. Bronov O.Yu. Current state of diagnostics of small intestine tumors. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2013;8(1):127–131. (In Russ.)
44. Kriger A.G., Gorin D.S., Panteleev V.I., Kaldarov A.R. Diagnosis and surgical treatment of tumors of the duodenum. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2019;(1):5–13. (In Russ.)
45. Rasulov A.O., Mamedli Z.Z., Baychorov A.B., Perevoshchikov A.G., Anurova O.A., Senderovich A.I. Clinical observation of primary multiple synchronous tumors: adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor of the colon. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and oncology*. 2015;(2):45–49. (In Russ.)
46. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide

- for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: Cancer J Clin.* 2021;71:209–249. doi: 10.3322/caac.21660
47. Huang M., Wang X., Shao Y., Huang S., Huang Y., Chi P. Surgical Treatment of Splenic Flexure Colon Cancer: Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes of Three Different Surgical Procedures. *Front. Oncol.* 2022;12:884484. doi: 10.3389/fonc.2022.88448
48. Кныш В.И., Петерсон С.В. *Опухоль толстой кишки: справочник по онкологии = Colon tumors: oncology handbook.* Moscow: Meditsina, 1996:321–328. (In Russ.)
49. Dachwood K.P. Early detection and prevention of colorectal cancer. *Oncol. Res.* 1999;6(2):277–281.
50. Usmanova G.A., Verzakova I.V. Ultrasound dopplerography in the assessment of blood flow in the inferior mesenteric artery in patients with colorectal cancer. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical bulletin of Bashkortostan.* 2010;5(4):61–64. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Екатерина Валентиновна Комарова
кандидат биологических наук, доцент,
доцент кафедры морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Никита Олегович Цыплихин
ассистент кафедры морфологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: cyplikhin@mail.ru

Александр Дмитриевич Верзунов
студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: vierzig04@mail.ru

Ekaterina V. Komarova
Candidate of biological sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of morphology,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Nikita O. Tsyplikhin
Assistant of the sub-department
of morphology, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Aleksandr D. Verzunov
Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 14.01.2025

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 11.03.2025

Принята к публикации / Accepted 06.04.2025