

УДК 618.1-089:616-006-67

## МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО ОПУХОЛИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

И.И. Антонева

*Ульяновский государственный университет*

При изучении интраоперационно полученных опухолей 400 первичных больных раком яичников на различных клинических стадиях заболевания установлено, что опухолевая ткань имеет достаточный уровень кровоснабжения, что, возможно, определяет низкий уровень некрозов в ней. Наличие большого количества в опухоли широких синусных сосудов с неорганизованными стенками, граничащих с пластами опухолевых клеток, может быть одним из факторов быстрого появления отдаленных метастазов рака яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, микроциркуляторное русло.

**Введение.** Рост опухоли и метастазирование основываются на ангиогенезе – формировании и росте новых микрососудов. Для обеспечения метаболизма опухоли крайне необходимо образование микрососудистого русла [7]. Образование новых микрососудов может происходить путем васкулогенеза [5], интуссуцептивного ангиогенеза [15] и неоангиогенеза. Последний механизм имеет ведущее значение. При неоангиогенезе происходит миграция перицитов от базальной мембраны капилляра, деградация экстрацеллюлярного матрикса вокруг капилляра, миграция эндотелиальных клеток и образование ими трубчочкоподобных структур и, наконец, образование анастомозов с соседними кровеносными сосудами. Установлено, что не во всех опухолях активируется ангиогенез. Существуют опухоли, развивающиеся аваскулярно, то есть за счет использования уже существующих микрососудов [16]. Таким образом, опухолевый ангиогенез определяет возможность роста и метастазирования [8; 10].

В 90-е годы XX-го века, в основном благодаря работам J. Folkman [9], была заложена основа теории опухолевого ангиогенеза. При этом в эксперименте была изучена зависимость роста опухоли и ее способности к метастазированию от степени развития в ней кровеносных сосудов; показано, что клетки опухоли и воспалительные инфильтраты продуцируют факторы ангиогенеза. Показано, что при стимуляции опухолевыми клетками

эндотелия повышается уровень экспрессии интегринов и в результате на поверхности эндотелиальных клеток локализуется очаг протеолитической активности. Это приводит к деградации базальной мембраны сосуда-предшественника и инвазии эндотелиальных клеток в интерстициальное пространство с последующим формированием новых капилляров [2]. И наконец, даже были синтезированы ингибиторы ангиогенеза, которые вызывали редукцию капиллярной сети опухоли, приводящую к ее регрессу.

Процессы неоваскуляризации находятся под контролем индукторов и ингибиторов. В норме секреция ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами. В итоге во взрослом организме этот процесс практически подавлен и к делению способны только 0,01 % эндотелиальных клеток [1].

Применение учения об ангиогенезе в практической онкоморфологии позволило по степени развития кровеносных сосудов в ряде случаев определять риск возникновения рецидива, развитие метастазов и исход онкологического заболевания. При этом в гистопрепаратах опухоли, окрашенных с использованием антител для выявления эндотелиальных клеток, таких как фактор Виллебранда, CD31 и CD34, подсчитывают плотность сосудов, которая и является, по мнению ряда авторов [19], прогностическим признаком, часто не зависящим от других характеристик новообразования.

Существенная прогностическая значимость уровня ангиогенеза на сегодня показана для рака пищевода, желудка, толстой кишки, почечноклеточного рака и рака предстательной железы, рака тела и шейки матки, а также для доброкачественных опухолей яичника [12; 18; 20]. Данные относительно морфофункционального состояния микроциркуляторного русла в первичном опухолевом узле при раке яичников представлены в литературе крайне скудно. Так, в частности, для серозного рака яичников показано, что снижение плотности васкуляризации опухоли на фоне низкого уровня ангиогенеза коррелирует с высоким риском рецидивирования. С другой стороны, существуют данные о том, что систолическая скорость кровотока, измеряемая при цветном доплеровском картировании, в злокачественных новообразованиях яичников выше по сравнению с доброкачественными [3; 4; 6], а сопротивление внутриопухолевого кровотока, напротив, ниже. Низкие показатели периферического сосудистого сопротивления объясняют малым количеством артериальных сосудов в злокачественных опухолях [13], а также резким увеличением площади просвета артериальных сосудов в этих новообразованиях [3]. Клетки опухолей яичников также выделяют ангиогенные факторы, что способствует образованию новых сосудов и прогрессии опухоли [11; 17]. Гистологическое строение кровеносных сосудов и их плотность в опухолях существенно отличаются от таковых в неизменной ткани яичников, что, возможно, влияет на типы кровотока в опухоли [14]. Показано, что в серозных сосочковых цистаденокарциномах яичников преобладают примитивные кровеносные сосуды синусоидного типа с истонченным мышечным слоем стенки [3].

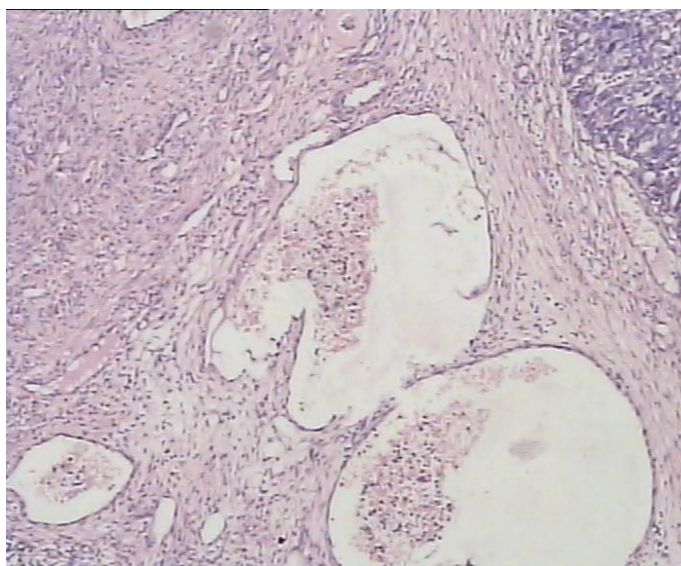
**Цель исследования** – оценка микроциркуляторного русла опухоли при прогрессировании рака яичников.

**Материалы и методы.** Нами были исследованы гистологические препараты уда-

ленных злокачественных эпителиальных опухолей яичников у 400 больных раком яичников на различных стадиях заболевания. Операционный материал забирался не позднее, чем через 6 часов после проведенной операции. Опухоль рассекалась в трех взаимноперпендикулярных направлениях, чтобы получить три взаимноперпендикулярные плоскости. В каждом случае вырезались 5–6 объектов диаметром 6–7 мм из центра промежуточной части и краевой зоны образования. Полученный материал фиксировался в забуференном нейтральном формалине pH 7,2–7,4, по стандартной методике проводился и заливался в парафин. Из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 5–7 мкм. Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенных исследований нами установлено, что сосуды в первичных раковых опухолях яичников расположены неравномерно. Большая их часть имеет слаборазвитую соединительнотканную строму и тонкие стенки. В краевых зонах опухоли имеет место значительное увеличение числа сосудов, располагающихся иногда пучками, резко расширенных и гиперемированных.

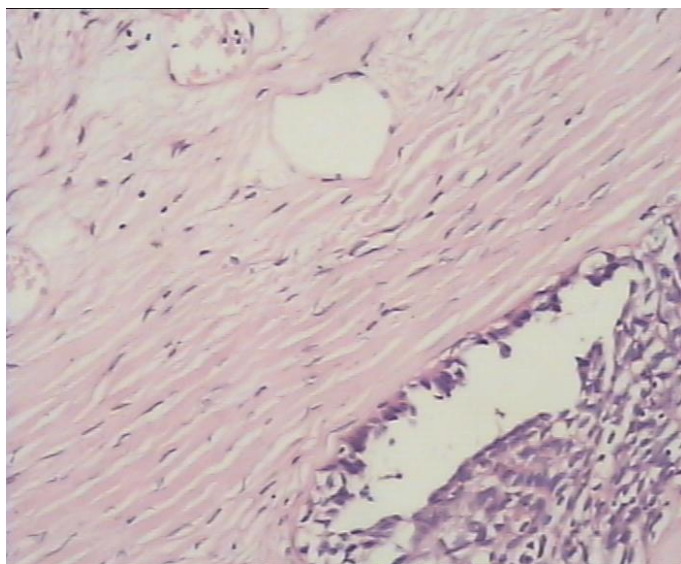
Предшествующие сосуды, в частности капилляры и вены, являющиеся источником ангиогенеза в раковых опухолях, составляют незначительную часть микроциркуляторного русла эпителиальных злокачественных опухолей яичников. При активации ангиогенеза эндотелиальные клетки приобретают округлую форму, их ядра становятся гиперхромными, деформируются и выступают в просвет сосуда, что приводит к разрыву между соединительными эндотелиальными клетками. Наиболее активны в этом плане эндотелиальные клетки мелких капилляров. Нами было показано, что основную массу сосудов микроциркуляторного русла первичных раковых опухолей яичников (порядка 83,3 %) составляют капилляры диаметром более 10 мкм (рис. 1).



**Рис. 1.** Гистологическая картина первичной опухоли при раке яичников, крупный синусный сосуд основания опухоли (окраска гематоксилин-эозином. Ув. х4)

Эндотелиальная выстилка сосудов опухолевой стромы в мелких синусах представлена одной или двумя эндотелиальными клетками, ядра которых выступают в просвет сосуда, цитоплазматические отростки охва-

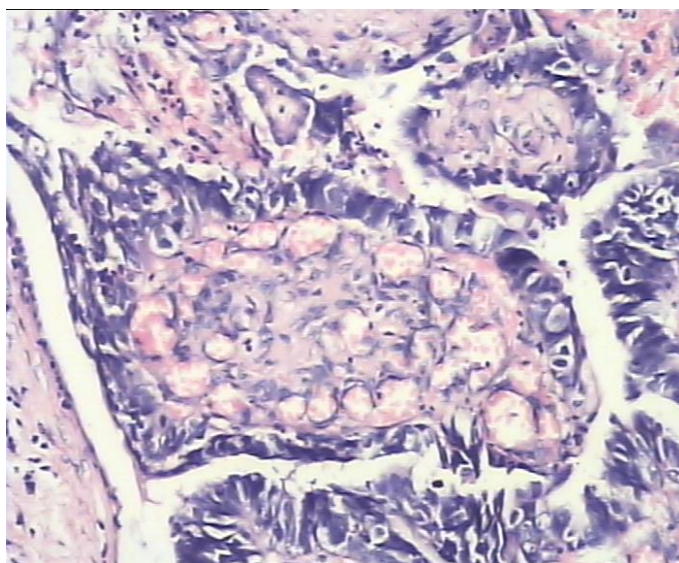
тывают его по периметру, образуя сплошную трубу. В формирующихся капиллярах базальная мембрана часто не определяется или выявляется прерывистая пластинка (рис. 2).



**Рис. 2.** Гистологическая картина опухоли при первичном раке яичника. Синусный сосуд с дефектом эндотелиальной выстилки (окраска гематоксилин-эозином. Ув. х600)

Увеличение калибра вновь образованных кровеносных сосудов опухоли не сопровождается их перестройкой: во всех случаях эти сосуды имеют строение синусов. В краевых

зонах опухоли, особенно серозных и муцинозных раков, часто можно встретить целые группы расширенных и заполненных кровью синусов (рис. 3).



**Рис. 3.** Гистологическая картина опухоли при первичном раке яичников. Интенсивное ангиообразование в сосочке (окраска гематоксилин-эозином. Ув. х40)

Несовершенство строения стенок синусов приводит к повышению сосудистой проницаемости, разрыхлению базальной мембраны и отслойке эндотелиальных клеток. Появление участков, лишенных эндотелиальной выстилки, приводит к беспрепятственному сообщению сосуда с периваскулярным пространством. А поскольку синусы располагаются и в паренхиме, среди пластов

раковых клеток, то возникают условия открытого сообщения раковых клеток с просветом сосуда; раковые клетки попадают в просвет синусных сосудов.

Результаты исследования влияния прогрессирования заболевания на параметры сосудистого русла первичной опухоли при РЯ представлены в табл. 1.

*Таблица 1*

**Параметры сосудистого русла первичной опухоли при раке яичников на различных клинических стадиях заболевания**

Стадия	Показатель									
	Объем сосудов, %					Сосуды на 1 мм <sup>2</sup> опухоли				
	М	m	К. в.	Макс.	Мин.	М	m	К. в.	Макс.	Мин.
I–II стадия n=10	3,81	0,88	0,48	10,7	1,2	20,4	4,71	0,35	59,1	10,2
III стадия n=40	4,06	0,45	0,51	11,4	1,6	22,7 1	2,17	0,34	61,3	11,8
IV стадия n=33	4,66	0,48	0,46	12,8	2,9	24,4 3	2,74	0,38	63,2	13,1

**Примечание.** Различия показателей по стадиям статистически не значимо ( $p > 0,05$ ).

Представленные в табл. 1 данные не позволяют говорить о выраженных групповых отличиях сосудов первичных опухолей на разных клинических стадиях РЯ, т. к. различия по стадиям статистически не значимы.

Однако результаты корреляционного анализа дают основания предполагать слабую положительную корреляционную связь между объемом сосудов в процентах и стадией заболевания ( $r=0,2363$ ) и плотностью сосудов

на 1 мм<sup>2</sup> опухоли и стадией заболевания ( $r=0,2458$ ).

Обычно эндотелиальная выстилка сосудов опухолевой стромы в мелких синусах представлена одной или двумя эндотелиальными клетками, ядро которых выступает в просвет сосуда, а цитоплазматические отростки охватывают его по периметру, образуя сплошную трубку. В отличие от зрелых, в формирующихся капиллярах и капиллярных почках базальная мембрана часто не определяется или выявляется прерывистая пластинка.

Увеличение калибра вновь образованных кровеносных сосудов раковых опухолей не сопровождается их перестройкой: во всех случаях строение стенки сосудов даже большего диаметра оказывается близким к структуре стенки капилляра, то есть эти сосуды имеют строение синусов. Подавляющее число опухолевых синусов лежат в пределах 200 мкм в диаметре. Исследование соотношения диаметра синусных сосудов показало, что основное их число приходится на сосуды диаметром до 40 мкм (табл. 1), хотя колебания в отдельных опухолях весьма значительны. Можно отметить большие диаметры сосудов в основании сосочковых опухолей, в то время как в концевых отделах сосочков диаметр сосудов уменьшается.

Синусные сосуды чаще встречались в зонах опухоли с рыхлой соединительнотканной стромой и среди раковых клеток, когда пласты опухолевых клеток непосредственно примыкают к стенке сосуда. В частности, в опухолях папиллярного строения и краевых зонах раковых опухолей яичников, особенно серозных и муцинозных раков, часто можно встретить целые группы расширенных и заполненных кровью синусов. Постоянно встречаются синусы округлой формы, но в зонах солидного строения встречаются синусы звездчатой формы и сосуды типа тканевой щели.

Во вновь образованных сосудах, как правило, отсутствуют эластические волокна, и даже в стенках крупных сосудов этого типа не выявляются мышечные элементы. Особенностью морфологического строения синусных сосудов стромы раковых опухолей

является их незрелость, что проявляется в неравномерности эндотелиальной выстилки. Эндотелиальные клетки располагаются неравномерно, оставляя значительные участки сосуда оголенными. В синусных сосудах опухолей постоянно встречаются разрывы эндотелиальной выстилки.

Стенку сосуда опухолевой стромы формируют лишь прерывистый эндотелиальный слой и единичные перициты. Появление «окон» значительных размеров в участках, лишенных эндотелиальной выстилки, приводит к свободному проникновению внутрисосудистой жидкости в окружающие ткани, т. е. отеку. Некоторые крупные синусные сосуды раковых опухолей не имеют сформированной стенки, которую заменяют лишь эндотелиальные клетки, выстилающие в виде прерывистой линии тканевую щель, причем эритроциты и содержимое сосуда непосредственно соприкасается со стромой. При расположении в паренхиме участки стенок сосудистой щели могут формировать и слой раковых клеток.

Исследование плотности расположения сосудов на 1 мм<sup>2</sup> опухоли, соотношение их диаметров, объема сосудов, а также вычисленные длины и площади их стенок в 1 мм<sup>3</sup> ткани опухоли, обнаружило в раковых опухолях в среднем высокий уровень кровоснабжения, хотя колебания в отдельных случаях оказались значительными (табл. 1).

Что касается лимфатических сосудов, то они выявляются в ткани опухоли лишь на периферии новообразования. В то же время тонкостенные фестончатые кровеносные сосуды, состоящие из одного слоя неравномерно расположенных эндотелиальных клеток по своему строению могут быть отнесены к лимфатическим, что, вероятно, и приводит к выполнению ими функции лимфатического дренажа новообразования. В опухоли не наблюдается деления вновь образованных сосудов на лимфатические и кровеносные. Вся сеть микроциркуляторных сосудов опухоли оказывается представленной нутритивными сосудами разной степени зрелости преимущественно синусного типа строения.

Ангиогенез в исследованных опухолях происходит в тесной связи с развитием стро-

мы. Так, наибольшее количество почкующихся капилляров наблюдается именно в раковых опухолях яичников с хорошо развитой соединительнотканной стромой, в то время как в раковых опухолях со слабо развитой стромой они встречаются реже.

Исследование корреляционных связей микроциркуляторного русла с различными морфометрическими параметрами опухоли выявило, что уровень кровоснабжения раковых опухолей яичников тесно связан со строением в раковых опухолях. Морфометрические показатели, характеризующие уровень кровоснабжения опухоли, положительно коррелируют с объемом стромы. Наибольшие взаимозависимости обнаруживают число сосудов на  $1 \text{ мм}^2$ , длина и относительное число капилляров и мелких синусных сосудов.

Характер сосудов и связанный с ними уровень кровоснабжения оказывает существенное влияние на рост раковых клеток. Корреляционный анализ показал, что относительное количество жизнеспособных раковых клеток положительно коррелирует с

уровнем кровоснабжения (длиной сосудов) (табл. 1).

Пролиферативная активность раковых клеток также обнаруживает опосредованную связь с ангиогенезом, оказываясь наиболее высокой в раках яичников медуллярного строения, для которых характерен сравнительно низкий уровень кровоснабжения и преимущественно синусный тип сосудов. Корреляционный анализ показал, что митотическая активность положительно коррелирует лишь с числом синусов в новообразовании ( $r = +0,24$ ).

Исследование корреляционных связей параметров микроциркуляторного русла и некрозов выявило тесную зависимость некротизирования от уровня кровоснабжения и характера сосудов. Особенно сильные отрицательные связи здесь демонстрируют длина сосудов и число капилляров (до 10 мкм). При этом как объем массивных некрозов, так и, в определенной степени, гибель отдельных раковых клеток обнаруживают корреляционные зависимости от параметров микроциркуляторного русла (табл. 2).

Таблица 2

### Корреляционные связи объема и характера некрозов с параметрами микроциркуляторного русла

Показатель	Сум. некр., %	Мас. некр., %	НРК, %	НРК/ $\text{мм}^2$ Оп	ЖРК, %	Мит. РК, %
Объем сосудов, %		-0,28				
Сосуды на $1 \text{ мм}^2$ оп.		-0,4	-0,3	-0,26		
Длина сосудов в $1 \text{ мм}^3$ оп., мм	-0,36	-0,4	-0,48	-0,44	+0,3	
Площадь стенок сосудов в $1 \text{ мм}^3$ оп., $\text{мм}^2$	-0,26	-0,38	-0,26	-0,26	+0,22	
Диаметр 5–10 мкм, %	-0,4	-0,28	-0,48	-0,38	+0,26	
Диаметр 11–20 мкм, %	+0,26	+0,28	+0,38	+0,3	-0,22	+0,24
Диаметр 21–30 мкм, %	+0,32	+0,48	+0,34	+0,22	-0,22	
Диаметр 31–50 мкм, %	+0,4	+0,48	+0,36	+0,34	-0,24	
Диаметр 51–100 мкм, %	+0,24	+0,36	+0,28	+0,3	+0,22	-0,24
Диаметр 101–200 мкм, %	+0,2	+0,54				

**Примечание.** Сум. некр., % – суммарный некроз, %; мас. некр., % – массивный некроз, %; НРК, % – некроз раковых клеток, %; НРК/ $\text{мм}^2$  оп. – некроз раковых клеток на  $\text{мм}^2$  опухоли.

Массивные некрозы, развиваясь в опухолевой ткани, касаются, как правило, не только паренхимы, но и захватывают строму с со-

судами. В кровеносных сосудах часто обнаруживаются стазы, что сопровождается сладжированием эритроцитов, образованием

тромбов, которые чаще встречаются в синусных сосудах. Тромбообразованию способствует здесь медленный кровоток с частой гиперемией, а также структурное несовершенство сосуда: прерывистая эндотелиальная выстилка, формирование стенки синуса за счет стромальных тканей или пластов опухолевых клеток.

Важную роль в нарушениях кровообращения играет и неравномерность расположения сосудов, что в значительной степени определяется неравномерным расположением пластов паренхимы и стромы. Определенную роль может играть и сдавливание самих сосудов с уменьшением их просветов, которое чаще встречается в раковых опухолях яичников с низким объемом стромы. В этих новообразованиях в целом выше относительное число синусных сосудов, лишенных соединительнотканной оболочки и расположенных в паренхиме непосредственно среди активно делящихся раковых клеток. Пласты ракового эпителия при разрастании и вызывают спадение отдельных синусов. Определенную роль в нарушениях кровообращения играют склероз и облитерация предсуществующих сосудов, а также эмболизация просветов сосудов опухолевыми клетками или детритом при некрозах.

Исследование влияния прогрессирования заболевания на объем и характер микроциркуляторного русла не обнаруживает выраженных групповых отличий сосудов опухолей разной клинической стадии. Однако увеличение размеров опухоли всегда сопровождается некоторым увеличением размеров микроциркуляторного русла.

Исследование параметров микроциркуляторного русла раковых опухолей яичников без метастазов и с множественными метастазами во внутренние органы обнаружило, что при общем снижении уровня кровоснабжения в метастазирующих опухолях отмечается увеличение в них числа синусных сосудов. Отдельные метастатические раковые клетки чаще встречаются в широких незрелых капиллярах и особенно в тонкостенных синусах, где обнаруживаются даже группы раковых клеток. Проникновение раковых клеток в синусные сосуды, вероятно, следует объяс-

нить несовершенством их стенок, где формируются дефекты значительных размеров, которые способствуют беспрепятственному сообщению сосуда с периваскулярным пространством. Синусы располагаются не только среди стромы, но и в паренхиме среди пластов раковых клеток. Интимное прилегание пласта раковых клеток в этих условиях может представлять открытое сообщение раковых клеток с просветом сосуда. Подобные условия, по-видимому, и приводят к частому попаданию раковых клеток в просвет синусных сосудов.

Определенную роль в метастазировании могут играть и массивные некрозы, приводящие к деструкции фрагментов стенки кровеносных сосудов, в результате чего раковые клетки беспрепятственно попадают в просвет сосудистого русла. Большие просветы синусных сосудов создают благоприятные возможности для перемещения даже группы раковых клеток.

#### Выводы

1. Опухоли яичников имеют достаточно высокий уровень кровоснабжения, что объясняет низкий уровень некрозов новообразования.
2. Высокий метастатический потенциал во многом может быть связан с естественным распространением опухоли по поверхности яичника, а затем и по брюшине.
3. Наличие большого количества широких синусных сосудов с неорганизованными стенками, граничащих с пластами опухолевых клеток, может объяснить причину быстрого появления отдаленных метастазов при раке яичников.

---

1. *Белецкий, И.П.* Пути передачи цитотоксического сигнала рецепторами семейства TNF-Rs / И.П. Белецкий, А.Б. Мошникова, О.В. Прусакова // Биохимия. – 2002. – Т. 67. – №3. – С. 377–395.

2. *Лушников, Е.Ф.* Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития / Е.Ф. Лушников, В.М. Загребин // Архив патологии. – 1987. – Т. 49. – С. 84–89.

3. *Михалева, Л.М.* Сравнительная оценка состояния кровеносных сосудов в серозных новообразованиях яичников по данным цветового доплеровского картирования и морфометрии / Л.М. Михалева, Е.А. Мороз, А.А. Соломатина,

К.И. Степанов // Бюл. экспериментальной биологии. – 2002. – №2. – С. 222–225.

4. Alcázar, J.L. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma / J.L. Alcázar, C. Laparte, M. Jurado, G. López-García // Fertil Steril. – 1997. – Vol. 67. – №3. – P. 487–491.

5. Diebold, J. bcl-2 expression, p53 accumulation, and apoptosis in ovarian carcinomas / J. Diebold, G. Baretton, M. Felchner, W. Meier, K. Dopfer, M. Schmidt, U. Löhrs // Am. J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 105. – №3. – P. 341–349.

6. Emoto, M. Differences in the angiogenesis of benign and malignant ovarian tumors, demonstrated by analyses of color Doppler ultrasound, immunohistochemistry, and microvessel density / M. Emoto, H. Iwasaki, K. Mimura, T. Kawarabayashi, M. Kikuch // Cancer. – 1997. – Vol. 180. – №5. – P. 899–907.

7. Ferrara, N. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors / N. Ferrara, K. Alitalo // Nat Med. – 1999. – Vol. 5. – №12. – P. 1359–1364.

8. Ferrara, N. The biology of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara, T. Davis-Smyth // Endocr Rev. – 1997. – Vol. 18. – №1. – P. 4–25.

9. Folkman, J. Tumor angiogenesis / J. Folkman // Adv. Cancer Res. – 1985. – Vol. 43. – P. 175–203.

10. Fujimoto, J. Clinical implications of expression of vascular endothelial growth factor in metastatic lesions of ovarian cancers / J. Fujimoto, H. Sakaguchi, I. Aoki, S. Khatun, T. Tamaya // Br. J. Cancer. – 2001. – Vol. 85. – №3. – P. 313–316.

11. Garzetti, G.G. Cisplatin-based polychemotherapy reduces the natural cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced ovarian carcinoma and their in vitro responsiveness to interleukin-12 incubation / G.G. Garzetti, A. Ciavattini, M. Muzzioli, C. Romanini // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – №10. – P. 2226–2231.

12. Giatromanolaki, A. Combined role of tumor angiogenesis, bcl-2, and p53 expression in the prognosis of patients with colorectal carcinoma /

A. Giatromanolaki, G.P. Stathopoulos, E. Tsiobanou, V. Georgoulas, C. Papadimitriou, K.C. Gatter, A.L. Harris, M.I. Koukourakis // Cancer. – 1999. – Vol. 86. – №8. – P. 1421–1430.

13. Kidron, D. Resistance to blood flow in ovarian tumors: correlation between resistance index and histological pattern of vascularization / D. Kidron, J. Bernheim, R. Aviram, I. Cohen, A. Fishman, Y. Beyth, R. Tepper // Ultrasound Obstet Gynecol. – 1999. – №6. – P. 425–430.

14. Kurjak, A. Three-dimensional ultrasound and power doppler improve the diagnosis of ovarian lesions / A. Kurjak, S. Kupesic, T. Anic, D. Kosuta // Gynecol Oncol. – 2000. – Vol. 76. – №1. – P. 28–32.

15. Kurz, H. Angiogenesis and vascular remodeling by intussusception: from form to function / H. Kurz, P.H. Burri, V.G. Djonov // News Physiol. Sci. – 2003. – Vol. 18. – P. 65–70.

16. Leedy, D.A. Tumor angiogenesis, the p53 antigen, and cervical metastasis in squamous carcinoma of the tongue / D.A. Leedy, D.R. Trune, J.D. Kronz, N. Weidner, J.I. Cohen // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 1994. – Vol. 111. – №4. – P. 417–422.

17. Lutgendorf, S.K. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma / S.K. Lutgendorf, E.L. Johnsen, B. Cooper, B. Anderson, J.I. Sorosky, R.E. Buller, A.K. Sood // Cancer. – 2002. – Vol. 95. – №4. – P. 808–815.

18. Nakayama, A. Relation between lymphatic vessel diameter and clinicopathologic parameters in squamous cell carcinomas of the oral region / A. Nakayama, A. Ogawa, Y. Fukuta, K. Kudo // Cancer. – 1999. – Vol. 86. – №2. – P. 200–206.

19. Ozbudak, I.H. Neoangiogenesis and expression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor, and glucose transporter-1 in endometrioid type endometrium adenocarcinomas / I.H. Ozbudak, S. Karaveli, T. Simsek, G. Erdogan, E. Pestereli // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 108. – №3. – P. 603–608.

20. Saclarides, T.J. Angiogenesis in colorectal cancer / T.J. Saclarides // Surg. Clin. North. Am. – 1997. – Vol. 77. – №1. – P. 253–260.

## MICROCIRCULATORY BLOODSTREAM OF THE TUMOUR AT ADVANCE OF THE CANCER OVARY

I.I. Antoneeva

Ulyanovsk State University



At studying intraoperative the received tumors of 400 primary ovaries sick by a cancer at various clinical stages of disease it is established that the tumoral tissue has sufficient level of blood supply that, probably, defines low level of necroses in it. Considerable quantity presence in a tumor of wide sinus vessels with the unorganized walls, tumoral cells adjoining on layers, can be one of factors fast occurrence of the remote metastasises of a cancer ovary.

**Keywords:** cancer ovary, microcirculatory bloodstream.