Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ**

**ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ,**

**ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ім. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО**

На правах рукопису

**КОВЕЛЬСЬКА АНТОНІНА ВАСИЛІВНА**

УДК: 616-006.6:576.385

# **РІВЕНЬ ГІПОКСІЇ У ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ ТА ОЦІНКА ЙОГО ПРОГНОСТИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ**

**(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.07 – онкологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Осинський Сергій Петрович

Київ – 2009

**ЗМІСТ**

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ............................................................... 4

ВСТУП................................................................................................................ 6

РОЗДІЛ 1.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Вступ................................................................................................................... 13

1.1. Гіпоксія – характерна риса злоякісних пухлин........................................ 15

1.2. Гіпоксія, пухлинна прогресія і прогноз перебігу захворювання............ 21

1.3. Методи визначення рівня гіпоксії у біологічних тканинах..................... 25

1.4. 31Р та 1Н ЯМР спектроскопія як метод визначення рівня оксигенації

 та метаболізму тканини............................................................................... 31

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні тварини та пухлини..................................................... 38

2.2. Загальна характеристика досліджуваних хворих..................................... 39

2.3. 31Р та 1Н ЯМР спектроскопія *in vitro*: приготування перхлорних

 екстрактів (ПХЕ) тканини та проведення спектроскопії........................ 40

2.4. Імуногістохімічний метод визначення експресії карбоангідрази

 вуглецевої кислоти 9 (СА-9**)** в пухлинних клітинах…………………... 44

2.5. Біохімічний метод визначення вмісту лактату у тканині........................ 45

2.6. Статистичні методи дослідження.............................................................. 46

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ

 ОБГОВОРЕННЯ

3.1.Рівень гіпоксії у карциномі легені Льюїс та м’язовій тканині

 мишей-пухлиноносіїв.................................................................................. 47

3.2.Рівень гіпоксії у пухлинній тканині та оточуючій її слизовій оболонці

 у хворих на рак шлунка та його прогностичне значення........................ 55

3.2.1. Використання співвідношення PME/Pi для оцінки рівня гіпоксії

 у тканинах................................................................................................. 55

3.2.2. Рівень гіпоксії у пухлині та оточуючій пухлину слизовій оболонці у

 хворих на рак шлунка та його зв’язок з клініко-патологічними

 характеристиками хворих........................................................................ 60

3.2.3. Порівняльний аналіз величин співвідношення PME/Pi у

 пухлинній тканині хворих на рак шлунка та рак шийки матки........... 64

3.2.4. Рівень гіпоксії у пухлині та тривалість життя хворих на рак

 шлунка....................................................................................................... 66

3.3. Імуногістохімічне визначення експресії карбоангідрази 9 (СА-9) у

 пухлинних тканинах хворих на рак шлунка та рак шийки матки.......... 73

3.3.1.Експресія карбоангідрази 9 (СА-9) у тканині раку шлунка та її

 зв'язок з клініко-патологічними характеристиками хворих................. 73

3.3.2. Експресія карбоангідрази 9 (СА-9) у тканині раку шийки матки

 та її зв'язок з клініко-патологічними характеристиками хворих......... 76

3.3.3. Співставлення рівня гіпоксії у пухлинних тканинах хворих на рак

 шлунка та рак шийки матки, визначеного методом 31Р ЯМР

 спектроскопії, з експресією ендогенного маркеру гіпоксії – СА-9..... 80

3.4. Вміст лактату у пухлинній тканині та оточуючій її слизовій оболонці

 у хворих на рак шлунка та його прогностичне значення........................ 85

3.4.1. Визначення рівня лактату за допомогою 1Н ЯМР спектроскопії ПХЕ

 пухлинної тканини та слизової оболонки шлунка хворих на рак

 цієї локалізації.......................................................................................... 85

3.4.2. Визначення біохімічним методом вмісту лактату у пухлині та

 оточуючій її слизовій оболонці у хворих на рак шлунка та

 співставлення його значення з рівнем лактату, визначеного методом

 1Н ЯМР спектроскопії.............................................................................. 88

3.4.3. Значення співвідношення Lac/Cr і вмісту лактату у пухлинній

 тканині та тривалість життя хворих на рак шлунка.............................. 89

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

 ДОСЛІДЖЕННЯ………………………………………………… 100

ВИСНОВКИ………………………………………………………………...... 109

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…………………………………… 111

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

1. рО2 – парціальний тиск кисню

2. ЯМР – ядерний магнітний резонанс

3. ІГХ – імуногістохімія

4. МРТ – магнітно-резонансна томографія

5. Pi – фосфор неорганічний

6. PCr – фосфокреатин

7. βNTP – β-аденозинтрифосфат

8. PME – фосфомоноефіри

9. 3LL – карцинома легені Льюїс

10. ПХЕ – перхлорний екстракт

11. РШ – рак шлунка

12. РШМ – рак шийки матки

13. СА-9 – ангідраза вуглецевої кислоти 9

14. Lac – лактат

15. Cr – креатин

16. ПЕТ – позитронна емісійна томографія

17. GLUT-1 – транспортер глюкози-1

18. LDH – лактатдегідрогеназа

19. HIF-1α – гіпоксія-індукованний фактор-1α

20. ПКАТ – поліклональні антитіла

21. РЕ – фосфоетаноламін

22. РС – фосфохолін

23. NMP – аденозинмонофосфат

24. PDE – фосфодіефіри

25. GPE – гліцерофосфоетаноламін

26. GPC – гліцерофосфохолін

27. DPDE – діфосфодіефіри

28. UDPG – уридін діфосфоглюкоза

29. ppm (part per million) – міліонна частина

30. ЗФР – забуферений фізіологічний розчин

31. НR (Hazard ratio) – коефіцієнт ризику

# **ВСТУП**

**Актуальність проблеми.**

Результати лікування онкологічних хворих залишаються незадовільними. Незважаючи на певні успіхи як у хірургічній техніці, так і в ад’ювантній системній терапії, продовжують зростати показники смертності, що спричинено раннім розвитком метастазів. Вирішення проблеми метастазування потребує визначення молекулярних та біологічних характеристик первинної пухлини, які відповідають за реалізацію найхарактерніших рис новоутворення, а саме здатності до інвазії та метастазування.

Існують експериментальні та клінічні докази того, що гіпоксія солідних пухлин, тобто низький рівень оксигенації, чинить вплив на їх ріст, посилює злоякісну прогресію, зокрема метастатичний потенціал, а також зменшує чутливість до хіміотерапевтичних агентів та іонізуючої радіації [1-3]. Гіпоксія розглядається сьогодні як ключовий фактор патогенезу злоякісних новоутворень. Показано, що низька величина парціального тиску кисню (рО2), тобто високий рівень гіпоксії, та підвищення рівня експресії гіпоксія-асоційованих білків у пухлині вказують на несприятливий перебіг захворювання [4]. Результати клінічних спостережень дозволили запропонувати використання рівня гіпоксії та експресії гіпоксія-асоційованих білків у якості прогностичних маркерів [5-7]. Гіпоксія оцінюється прямим вимірюванням величини рО2 у пухлині полярографічними мікроелектродами,що слугує за своєрідний “золотий стандарт” визначення рівня оксигенації біологічних тканин [8]. В той же час цей метод має певні обмеження, головне з яких пов’язане з недоступністюбагатьох пухлин для введення мікроелектродів. Існують імуногістохімічні (ІГХ) методи оцінки рівня гіпоксії за допомогою визначення експресії екзогенних та ендогенних маркерів гіпоксії. До перших відноситься пімонідазол, який після введення в організм накопичується у тканинах з низьким рівнем оксигенації і метаболізує у субстанцію, яка фіксується ІГХ методом [9]. Цей метод обмежується необхідністю внутрішньовенного введення пімонідазолу до оперативного втручання або взяття біопсії [9,10]. Використання ендогенних маркерів, до яких відносяться так звані гіпоксія-асоційовані білки, набуло широкого розповсюдження, але вони не завжди регулюються виключно гіпоксією [10].

В останні десятиріччя поширення набув метод ядерного магнітного резонансу (ЯМР) як інформативний метод дослідження біологічних об’єктів *in vitro* та *in vivo*. Останній метод у поєднанні змагнітно-резонансною томографією (МРТ) широко застосовується в біології та медицині і дає можливість неінвазивно визначати місце знаходження та об’єм пухлини, здійснювати моніторинг цілої низки важливих метаболітів і за зміною їх рівня оцінювати ефективність запровадженої терапії [11-13]. При дослідженнях *in vitro* метод 31Р ЯМР спектроскопії дозволяє проаналізувати рівень в клітині всіх фосфоровмісних сполук, включаючи фракцію водорозчинних фосфоліпідів.

За допомогою метаболічних показників є можливість оцінити біоенергетичний статус пухлинної тканини, а оскільки метаболічний обмін в тканині адаптується до рівня її оксигенації, то зміни цих показників свідчать про рівень гіпоксії [14, 15]. Об’єктом досліджень при 31Р ЯМР спектроскопії *in vitro* можуть слугувати перхлорні екстракти (ПХЕ) тканин або клітин, самі клітини та кров.

Існує тісний взаємозв’язок між біоенергетикою та оксигенацією в пухлинній тканині. Вивчаючи біоенергетику та метаболічний статус перещеплюваних пухлин мишей за допомогою 31Р ЯМР спектроскопії, було встановлено, що співвідношення Pi/PCr, Pi/βNTP, де Рі – фосфор неорганічний, PCr – фосфокреатин, βNTP – β-аденозинтрифосфат, корелюють з величиною рО2 [15]. Показано їх використання для оцінки енергетичного статусу і рівня гіпоксії в тканині [16]. Проте, так як у клінічній практиці, як правило, фахівці мають справу з розвиненими пухлинами, в яких рівні PCr та/або βNTP часто знижуються до невимірюваних величин, для оцінки біоенергетичного статусу тканини і рівня її гіпоксії вельми цінним є такий метаболічний показник, як PME/Pi, де РМЕ – фосфомоноефіри, який є дуже чутливим до рівня тканинної оксигенації. Більш того, визначена достовірна кореляція між величиною рО2 і даним співвідношенням, що вперше було встановлено в експерименті з фібросаркомою FSaII у мишей [15].

1Н ЯМР спектри дають можливість оцінити рівні таких важливих сполук, як лактат, холін та холінпохідні сполуки, які є маркерами пухлинної прогресії [17-19]. Визнання лактату як маркера пухлинної прогресії є результатом багаторічних досліджень, які остаточно встановили, що посилений аеробний гліколіз у пухлині, відомий ще з ранніх робіт O. Warburg, є феноменом, притаманним злоякісним новоутворенням. В низці робіт показано, що в первинних пухлинах шийки матки [20], голови та шиї [21], колоректальних карциномах [22] різко зростає вміст лактату. Встановлено, що високий вміст лактату корелює з більшою частотою утворення як віддалених метастазів, так і невисокими показниками виживаності хворих [23]. Висловлено припущення, що вміст лактату у первинній пухлині може бути основою нової метаболічної класифікації пухлин, яка буде сприяти підвищенню ефективності лікування онкологічних хворих [24].

Виходячи з вищенаведеного, стає зрозумілим необхідність та важливість проведення дослідження, метою якого є оцінка стану оксигенації злоякісних пухлин за допомогою 31Р ЯМР спектроскопії з використанням співвідношення PME/Pi у якості показника рівня гіпоксії пухлини, здійснення порівняльного аналізу методів визначення вмісту лактату у пухлині біохімічним методом і за допомогою 1Н ЯМР спектроскопії, виявлення взаємозв’язку між вищезгаданими показниками метаболізму пухлини, встановлення їх клінічного значення та можливості використання в якості прогностичних маркерів.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України у відділі мікрооточення пухлинних клітин у відповідності з планами науково-дослідних робіт Інституту як фрагмент теми 2.2.5.230 “Експресія матриксних металопротеіназ і гіпоксія-індукованого фактору у злоякісних пухлинах шлунка та підшлункової залози: вплив на метастазування і перебіг захворювання” (2002–2004 рр., № державної реєстрації 0102U000393), теми 2.2.5.263 “Експресія гіпоксія-асоційованих білків у пухлинній тканині та їхня роль у появі циркулюючих пухлинних клітин: вплив на злоякісну прогресію” (2005–2007 рр., № державної реєстрації 0104U009842) та в рамках програми “Особливості функціонування онкогеному” як фрагмент теми “Експресія васкулярного ендотеліального фактору росту та її зв'язок з гіпоксія-індукованим фактором у злоякісних пухлинах підшлункової залози та шлунка: вплив на ангіогенез та метастазування” (2002–2006 рр., № державної реєстрації 0102U003228).

**Мета дослідження.**

Встановити характер впливу гіпоксії пухлини на злоякісну прогресію та визначити фактори прогнозу перебігу раку шлунка людини, які асоційовані з гіпоксією.

**Задачі дослідження.**

1. Визначити рівень гіпоксії карциноми легені Льюїс (3LL) у динаміці її росту за допомогою 31Р ЯМР спектроскопії ПХЕ тканини.

2. Визначити рівень гіпоксії у пухлинній тканині та оточуючій її “нормальній” слизовій оболонці хворих на рак шлунка (РШ), використовуючи 31Р-ЯМР спектроскопію ПХЕ тканини.

3. Обґрунтувати інформативність використання 31Р ЯМР спектроскопії ПХЕ тканини для оцінки рівня її гіпоксії.

4. Визначити вміст лактату у пухлині біохімічним методом і 1Н ЯМР спектроскопією ПХЕ тканини та оцінити його інформативність як маркеру прогнозу перебігу захворювання.

5. Виявити наявність кореляції рівня гіпоксії пухлини з клініко-патологічними характеристиками хворих та визначити прогностичне значення факторів, асоційованих з гіпоксією.

*Об’єкт дослідження:*тканина РШ та оточуюча її “нормальна” слизова оболонка шлунка, тканина раку шийки матки (РШМ), карцинома 3LL мишей С57Bl/6.

*Предмет дослідження:*ЯМР спектроскопічні та біохімічні характеристики метаболізму тканини, гіпоксія-асоційовані білки.

*Методи дослідження:* 31Р та 1Н ЯМР спектроскопія, методи ІГХ (виявлення експресії ендогенного маркеру гіпоксії СА-9 (карбоангідразавуглецевої кислоти9), біохімії (визначення вмісту лактату) та статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Встановлено пряму кореляцію рівня гіпоксії первинної пухлини (карцинома 3LL) з її агресивністю, зокрема з активністю метастазування.

Вперше визначена можливість оцінки рівня гіпоксії пухлинних та нормальних тканин людини за допомогою співвідношення PME/Pi, яке визначається методом 31Р ЯМР спектроскопії ПХЕ тканини. Визначено, що РШ людини за станом його оксигенації може бути поділений на три групи: пухлини з глибокою гіпоксією – 29% новоутворень, помірною – 58% та слабкою – 13%. Вперше доведено, що глибока гіпоксія РШ є фактором несприятливого прогнозу, зокрема, у хворих з категорією N0, у яких ризик смерті зростає більш, ніж вдвічі.

Виявлено пряму кореляцію між співвідношенням Lac/Cr (лактат/креатин), визначеним 1Н ЯМР спектроскопією ПХЕ тканини, та стадіями розвитку пухлинного процесу. За умов глибокої гіпоксії (PME/Pi<1,0) в тканині РШ виявлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем гіпоксії та вмістом лактату.

Вставлено, що співвідношення PME/Pi та Lac/Cr можуть слугувати маркерами прогнозу перебігу захворювання.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Метод 31Р ЯМР спектроскопії ПХЕ тканин (нормальної та пухлинної) може застосовуватись для оцінки рівня тканинної гіпоксії. Співвідношення PME/Pi (31Р ЯМР спектроскопія) та Lac/Cr (1Н ЯМР спектроскопія) у пухлинній тканині можуть бути використані у клініці в якості прогностичних маркерів. Метод 31Р та 1Н ЯМР спектроскопії ПХЕ пухлинної тканини, отриманої під час оперативного втручання, і 31Р та 1Н ЯМР спектроскопії *in vivo* може бути впроваджений з метою прогнозування перебігу захворювання і моніторингу лікування.

**Особистий внесок здобувача.**

Дисертантом визначена мета та завдання даного дослідження, проаналізована наукова література з обраної теми, здійснено планування та виконання експерименту на мишах з карциномою легені Льюїс, самостійно виконана обробка ЯМР спектрів та дана їх інтерпретація. ЯМР спектроскопія проведена в ІЕПОР НАН України (карцинома легені Льюїс) та в Центрі колективного користування науковим обладнанням “ЯМР спектроскопія” на базі Інституту металофізики ім. Г.В. Курдюмова НАН України (пухлини людини). Дисертант самостійно визначив експресію білку СА-9 у пухлинних тканинах хворих на РШ та РШМ імуногiстохiмiчним методом. Дисертант самостійно провів статистичну обробку отриманих результатів, сформулював висновки та основні положення дисертаційної роботи, підготував ілюстративний матеріал.

**Апробація результатів дисертації.**

Матеріали дисертації були представлені та обговорені на: VI Міжнародній конференції молодих онкологів ”Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології” (Київ, 2003), III съезде онкологов и радиологов СНГ (Минск, 2004), 22nd Annual Meeting of the Eur. Soc. Hyperthermic Oncology (Graz, 2005), VIІ Міжнародній конференції молодих онкологів “Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології” (Київ, 2006), XI з’їзді онкологів України (Судак, 2006), IV съезде онкологов и радиологов СНГ (Баку, 2006), ІХ Міжнародній конференції молодих онкологів “Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології” (Київ, 2008), Міжнародній конференції “Tumor Hypoxia and Malignant Progression” (Київ, 2008), Міжнародній конференції “Cancer Immunotherapy&Immunomonitoring (CITIM)” (Київ, 2009).

**Публікації.**

За матеріаламидисертації опубліковано 18 наукових праць, з яких 4 статті у провідних фахових виданнях, затверджених ВАК України, 1 патент на корисну модель та 13 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з’їздів.

**Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 125 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділів матеріалів і методів дослідження, власних досліджень та їх обговорення, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та списку використаної літератури, який включає 152 посилання, у тому числі 144 зарубіжних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 25 рисунками та 17 таблицями.

**ВИСНОВКИ**

У результаті експериментально-клінічного дослідження доведено, що певні співвідношення метаболічних показників біоенергетичного статусу пухлини є репрезентативними для оцінки рівня її оксигенації та можуть бути використані в якості факторів прогнозу перебігу раку шлунка людини.

1. Рівень гіпоксії в карциномі легені Л’юїс достовірно корелює з розміром первинної пухлини та кількістю метастазів.

2. Використання метаболічного співвідношення PME/Pi, визначеного методом 31Р ЯМР спектроскопії, є правомірним для оцінки рівня гіпоксії в пухлинній тканині, зокрема, хворих на рак шлунка та рак шийки матки людини.

3. Встановлено, що рак шлунка людини за станом оксигенації може бути розподілено на три групи: пухлини з глибокою гіпоксією, помірною та слабкою (29%, 58% і 13% пухлин, відповідно).

4. Рівень гіпоксії у тканині раку шлунка не корелює з загальноприйнятими клініко-патологічними характеристиками хворих.

5. У хворих на рак шлунка з категорією N0 при наявності глибокої гіпоксії у пухлині (PME/Pi <1,0) має місце негативний перебіг захворювання, і ризик смерті зростає у 2 рази.

6. Встановлено залежність між високим рівнем гіпоксії пухлин та кількістю клітин, що експресують СА-9.

7. Співвідношення Lac/Cr, визначене методом 1Н ЯМР спектроскопії, є достовірним показником рівня лактату в тканині, зокрема пухлинній.

8. Cпіввідношення Lac/Cr у пухлинній тканині, яке перевищує 4,6, та вміст лактату >18,72 µмоль/г свідчать про агресивний характер росту пухлини та несприятливий перебіг захворювання.

9. Cпіввідношення PME/Pi та Lac/Cr у пухлинній тканині можуть використовуватись у якості факторів прогнозу перебігу захворювання хворих на рак шлунка.

10. 31Р та 1Н ЯМР спектроскопія ПХЕ пухлинної тканини, отриманої під час оперативного втручання, може бути використана з метою уточнюючої діагностики та прогнозування перебігу захворювання.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Hypoxia: Importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy / J. L. Tatum, G. J. Kelloff, R. J. Gillies [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2006. – V. 82. – P. 699–757.

2.Vaupel P. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome / P. Vaupel, A. Mayer // Cancer Metastasis Rev. – 2007. – V. 26. – P. 225–239.

3. Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: Implications for therapy and prognosis / P. Vaupel // Oncology. – 2008. – V. 13, № 3 – P. 21–26.

4. Mayer A. Endogenous hypoxia marker: case not proven // A. Mayer, M. Hockel, P. Vaupel // Adv.Exp.Med.Biol. – 2008. – V. 614. – P. 127–136.

5. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix / J. A. Loncaster, A. L. Harris, S.E. Davidson [et al.] // Cancer Res. – 2001. – V. 61. – P. 6394–6399.

6. GLUT-1 and CAIX as intrinsic markers of hypoxia in carcinoma of the cervix: relationship to pimonidazole binding / R. E. Airley, J. Loncaster, J. A. Raleigh [et al.] // Int J Cancer. – 2003. – V. 104, №1. – P. 85–91.

7. Expression and prognostic significance of a panel of tissue hypoxia markers in head-and-neck squamous cell carcinomas / Q. T. Le, C. Kong, P. W. Lavori [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2007. – V. 69, №1. – P. 167–175.

8. Vaupel P. Detection and characterization of tumor hypoxia using pO2 histography // P. Vaupel, M. Hockel, A. Mayer // Antioxidants&Redox signaling. – 2007. – V. 9, № 8. – P. 1221–1235.

9. Bussink J. Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers / J. Bussink, J. H. Kaanders, A. J. van der Kogel // Radiother Oncol. – 2003. – V. 67. – P. 3–15.

10. Evans S. M. Prognostic significance of tumor oxygenation in humans / S. M. Evans, C. J. Koch // Cancer Lett. – 2003. – V. 95. – P. 1–16.

11. Metabolic characterization of human prostate cancer with tissue magnetic resonance spectroscopy / L. L. Cheng, M. A. Burns, J. L. Taylor [et al.] // Cancer Res. – 2005. – V. 65. – P. 3030–3034.

12. Knopp M. V. Functional magnetic resonance imaging in oncology for diagnosis and therapy monitoring / M. V. Knopp, von H. Tengg-Kobligk, P. L. Choyke // Mol Cancer Therapeutics. – 2003. – V. 2. – P. 419–426.

13. Expanding the use of magnetic resonance in the assessment of tumor response to therapy: workshop report / J. Evelhoch, M. Garwood, D. Vigneron [et al.] // Cancer Res. – 2005. – V. 65. – P. 7041–7044.

14. 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of tumor energy metabolism and its relationship to intracapillary oxyhemoglobin saturation status and tumor hypoxia / E. K. Rofstad, P. DeMuth, B. M. Fenton [et al.] // Cancer Res. – 1988. – V. 48. – P. 5440–5448.

15. Correlation between 31P-NMR spectroscopy and tissue O2 tention measurements in a murine fibrocarcoma / P. Vaupel, P. Okunieff, F. Kallinowski [et al.] // Radiation Res. – 1989. – V. 120. – P. 477–493.

16. Response of radiation-induced fibrosarcoma-1 in mice to cyclophosphamide monitored by in vivo 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy / S-J. Li, J. P. Wehrle, S. S. Rajan [et al.] // Cancer Res. – 1988. – V. 48. –P. 4736–4742.

17. Leach M. O. Introduction to in vivo MRS of cancer: new perspectives and open problems / M.O. Leach // Anticancer Res. – 1996. – V. 16, №3B. –P. 1503–1514.

18. Identification of prognostic markers in bone sarcomas using proton-decoupled phosphorus magnetic resonance spectroscopy / K. L. Zakian, A. Shukla-Dave, P. Meyers [et al.] // Cancer Res. – 2003. – V. 63. – P. 9042–9047.

19. Proton MR spectroscopy for monitoring early treatment response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy / H-M. Baek, J-H. Chen, O. Nalcioglu [et al.] // Oncol. – 2008. – V. 19. – P. 1022– 1024.

20. High Lactate Levels Predict Likelihood of Metastases, Tumor Recurrence, and Restricted Patient Survival in Human Cervical Cancers / S. Walenta, M. Wetterling, M. Lehrke M. [et al.] // Cancer Res. – 2000. – V. 60. – P. 916– 921.

21. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer / D. M. Brizel, T. Schroeder, R. L. Scher [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2001. – V. 51. – P. 349–353.

22. Metabolic classification of human rectal adenocarcinomas: A novel guideline for clinical oncologists? / S. Walenta, T. V. Chau, T. Schroeder [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2003. – V. 129. – P. 321–326.

23. Walenta S. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy / S. Walenta, W. F. Mueller-Klieser // Seminars in Rad Oncol. – 2004. – V. 14, № 3. – P. 267–274.

24. Walenta S. Lactate in solid malignant tumors: potential of metabolic classifition in clinical oncology / S. Walenta, T. Schroeder, W. Mueller-Klieser // Cur Med Chemistry. – 2004. – V. 11. – P. 2195–2204.

25. Осинский С.П. Микрофизиология опухолей: основные характеристики и клиническое значение / С.П. Осинский // Молекулярная диагностика опухолей: фундаментальные основы и практическое применение: Монографія / [Осинский C.П., Глузман Д.Ф., Клифф Й. и др.]; под ред. В.Ф. Чехуна. – К. : «DIA», 2007. – С. 54-102.

26. Molls M. The impact of the tumor microenvironment on experimental and clinical radiation oncology and other therapeutic modalities / M. Molls, P. Vaupel // Blood perfusion and microenvironment of human tumors; eds. M. Molls, P. Vaupel. – Berlin-Heidelberg. : Springer Verlag, 2000. – Р. 1-4.

27. Brown J. The unique physiology of solid: opportunities (and problems) for cancer therapy / J. Brown, A. Giaccia // Cancer Res. – 1998. – V. 58. – P. 1408–1416.

28. 4. Reynolds T. Genetic instability induced by the tumor microenvironment / T. Reynolds, S. Rockwell, P. Glazer // Cancer Res. – 1996. – V. 56. – P. 5754–5757.

29. Gray J. Genome changes and gene expression in human solid tumors / J. Gray, C. Collins // Carcinogenesis. – 2000. – V. 21. – P. 443–452.

30. Ponder B. Cancer genetics / B. Ponder // Nature. – 2001. – V. 411. – P. 336–342.

31. Копкин Б. Основные свойства неопластической клетки и базовые механизмы их возникновения / Б. Копкин // Канцерогенез; под ред. Д. Г. Заридзе. – М. : Медицина, 2004. – C. 86–102.

32. Therapeutic significance of microenvironmental factors. In: Blood perfusion and microenvironment of human tumors / D. Chaplin, M. Horsman, M. Trotter [et al.] // Blood perfusion and microenvironment of human tumors; eds. M. Molls, P. Vaupel. – Berlin-Heidelberg. : Springer Verlag, 2000. – P. 133–143.

33. Morphological aspects of tumor angiogenesis / M. Konerding, C. van Ackern, E. Fait [et al.] // Blood perfusion and microenvironment of human tumors; eds. M. Molls, P. Vaupel. – Berlin-Heidelberg. : Springer Verlag, 2000. – P. 5–17.

34. Endrich B. The role of microcirculation in the treatment of malignant tumor: facts and fiction / B. Endrich, P. Vaupel // Blood perfusion and microenvironment of human tumors; eds. M. Molls, P. Vaupel. – Berlin-Heidelberg. Springer Verlag, 2000. – P. 20–39.

35. Vaupel P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review / P. Vaupel, F. Kallinowski, P. Okunieff // Cancer Res. – 1989. – V. 49. – P. 6449–6465.

36. Oxidative phosphorylation and photophosphorylation / P. D. Boyer, B. Chance, L. Ernster [et al.] // Annu Rev Biochem. – 1977. – V. 46. – P. 955–1026.

37. Zander R. Proposal for using a standardized terminology on oxygen transport to tissue / R. Zander, P. Vaupel // Adv Exp Med Biol. – 1985. – V. 191. – P. 965–970.

38. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix / M. Hockel, К. Schlenger, В. Aral [et al.] // Cancer Res. – 1996. – V. 56. – P. 4509–4515.

39. Intratumoral pO2 predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix / M. Hoeckel, C. Knoop, K. Schlenger [et al.] // Radiother. Oncol. – 1993. – V. 26. – P. 45–50.

40. Nordsmark M. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Nordsmark, J. Overgaard // Radiother. Oncol. – 1996. – V. 41. – P. 31–39.

41. Intratumoral oxygen tension in metastatic melanoma / E.Lartigau, H. Randrianarivelo, M. F. Avril [et al.] // Melanoma Res. – 1997. – V. 7. – P. 400–406.

42. Vaupel P. Hypoxia in breast cancer: pathogenesis, characterization and biological/therapeutic implications / P. Vaupel, S. Briest, M. Höckel // Wein Med Wochenschr. – 2002. – V. 152. – P. 334–342.

43. Association of resistance-related protein expression with poor vascularization and low levels of oxygen in human rectal cancer / J. Mattern, F. Kallinowski, C. Herfarth [et al.] // Int J Cancer. – 1996. – V. 67. – P. 20–23.

44. Intrinsic markers of tumour hypoxia and angiogenesis in localized prostate cancer and outcome of radical treatment: a retrospective analysis of two randomized radiotherapy trials and one surgical cohort study / R. Vergis, M. Corbishley, A. R. Norman [et al.] // Lancet Oncol. – 2008. – V.9. – P. 342–351.

45. Jensen R. L. Hypoxia in the tumorigenesis of gliomas and as a potential targen for therapeutic measures / R. L. Jensen // Neurosurg Focus. – 2006. – V. 20. – P. E24.

46. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma / D. Brizel, S. Scully, J. Harrelson [et.al.] // Cancer Res. – 1996. – V. 56. – P. 94–943.

47. Vaupel P. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response / P. Vaupel, L. Harrison // The Oncologist. – 2004. – V. 9, № 5. – P. 4-9.

48. Hoeckel M. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects / M. Hoeckel, P. Vaupel // J Natl Cancer Inst. – 2001. – V. 93. – P. 266–276.

49. Cairns R. Acute hypoxia enhances spontaneous lymph node metastasis in an orthotopic murine model of human cervical carcinoma / R. Cairns, R. Hill // Cancer Res. – 2004. – V. 64. – P. 2054–2061.

50. Warburg 0. Ist die aerobe glykolyse spezifisch fur die tumoren? / O. Warburg // Biochem. Z. – 1929. – V. 204. – P. 482–483.

51. The metabolism of tumours: 70 years later / G. Semenza, D. Artemov, A. Bedi [et al.] // Novartis Found. Symp*.* – 2001. – V. 240. – P. 251–260.

52. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста / В.С. Шапот. – М. : Медицина, 1975. – 304 с.

53. Aerobic glycolysis in cancer: Implications for the usability of oxygen-responvive genes and fluorodeoxyglucose-PET as markers of tissue hypoxia / M. Busk, M. R. Horsman, P. E. G. Kristjansen [et al.] // Int J Cancer*.* – 2008. – V. 122. – P. 2726–2734.

54. Correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in gliomas using [18F]-fluoromisonidazole, [18F]-FDG PET, and immunohistochemical studies / L. M. Cher, C. Murone, N. Lawrentschuk S. Gambhir [et al.] // J Nucl Med. – 2006. – V. 47. – P. 410–418.

55. Hypoxia and glucose metabolism in malignat tumours: evaluation by [18F]fluoromisonidazole and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging / j. G. Rajendran, D. A. Mankoff, F. O׳Sullivan [et al.] // Clin Cancer Res. – 2004. – V. 10. – P. 2245–2252.

56. The current status of FDG-PET in tumor volume definition in radiotherapy treatment planning / A. van Baardwijk, B. Baumert, G. Bosmans [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2006. – V. 32. – P. 245–260.

57. 18F-FDG PET scanning correlates with tissue marker of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases / c. C. Riedl, T. Akhurst, S. Larson [et al.] // J Nucl Med. – 2007. – V. 48. – P. 771–775.

58. 18F-FDG PET for primary treatment strategy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx / S.Y. Kim, J. L. Roh, M. N. Kim [et al.] // J Nucl Med. – 2007. – V. 48. – P. 752–757.

59. Dang C. Role of oncogenic transcription factor c-myc in cell cycle regulation, apoptosis and metabolism / C. Dang, B. Lewis // J Biomed Sci. – 1997. – V. 4. – P. 269–278.

60. Dang C. Oncogenic alterations of metabolism / C. Dang, G. Semenza // Trends Biochem Sci. – 1999. – V. 24. – P. 68–72.

61. High expression of inducible 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase (iPFK-2; PFKFB3) in human cancers / T. Atsumi, J. Chesney, C. Metz [et al.] // Cancer Res. – 2002. – V. 62. – P. 5881–5887.

62. An inducible gene product for 6-phosphofructo-2-kinase with an AU-rich instability element: Role in tumor cell glycolysis and the Warburg effect / J. Chesney, R. Mitchell, F. Benigni [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1999. – V. 96. – P. 3047–3052.

63. Brand K. Aerobic glycolysis by proliferating cells: a protective strategy against reactive oxygen species / K. Brand, U. Hermfisse // Faseb J. – 1997. – V. 11. – P. 388–395.

64. Gatenby R. A. The glycolytic phenotype in carcinogenesis and tumor invasion: insights through mathematical models / R. A. Gatenby, E. T. Gawlinski // Cancer Res. – 2003. – V. 63. – P. 3847–3854.

65. Cori K. The carbohydrate metabolism of tumors / K. Cori, F. Cori // J Biol Chem. – 1925. – V. 64. – P. 11–22.

66. Mueller-Klieser W. Geographical mapping of metabolites in biological tissue with quantitative biolu-minescence and single photon imaging (review) / W. Mueller-Klieser, S. Walenta // Histochem J. – 1993. – V. 25. – P. 407– 420.

67. Lactate and pH in the brain: association and dissociation in different pathophysiological states / W. Paschen, B. Djuricic, G.Mies [at al.] // J Neurochem. – 1987. – V. 48. – P. 154–159.

68. Mueller-Klieser W. Energy Status of Malignant Tumors in Patients and Experimental Animals / W. Mueller-Klieser, P. Vaupel, C. Strefer // Blood perfusion and microenvironment of human tumors; eds. M. Molls, P. Vaupel. – Berlin-Heidelberg. : Springer Verlag, 2000. – P. 121–132.

69. Correlation of high lactate levels in human cervical cancer with incidence of metastasis / G. Schwickert, S. Walenta, K. Sundfor [at al.] // Cancer Res. – 1995. – V. 55. – P. 4757– 4759.

70. Lu H. Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis / H. Lu, R. Forbes, A. Verma // J Biol Chem. – 2002. – V. 277. – P. 23111–23115.

71. Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44: The Warburg effect revisited / R. Stern, S. Shuster, B. A. Neudecker [et al.] // Exp Cell Res. – 2002. – V. 276. – P. 24– 31.

72. Expression and secretion of neuroleukin/phophohexose isomerase/maturation factor as autocrine motility factor by tumor cells / Y. Niinaka, S. Paku, A. Haga [et al.] // Cancer Res. – 1998. – V. 58. – P. 2667–2674.

73. Петерсон Б.Е. Онкология / Б. Е. Петерсон. – М. : Медицина, 1980. – 24 с.

74. Giaccia A. J. Hypoxic Stress Proteins: Survival of the Fittest / A. J. Giaccia // Semin Radiat Oncol. – 1996. – V. 6. – P. 46–58.

75. Ciaccia A. J. The influence of tumor hypoxia on malignant progression / A. J. Ciaccia, C. Koumenis, N. Denko // Tumor Hypoxia: pathophysiology, clinical significance and therapeutic perspectives; eds. P. Vaupel, D. Kelleher. – Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 1999. – P. 115–124.

76. Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy / R. A. Gatenby, H. B. Kessler, J. S. Rosenblum [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1988. – V. 14. – P. 831–838.

77. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer / A. W. Fyles, M. Milosevic, R. Wong [et al.] // Radiother Oncol. – 1998. – V. 48. – P. 149–156.

78. Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer / A. Fyles, M. Milosevic, D. Hedley [et al.] // J Clin Oncol. – 2002. – V. 20. – P. 680–687.

79. Intratumoral pO2-measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix / T. H. Knocke, H. D. Weitmann, H. J. Feldmann [et al.] // Radiother Oncol. – 1999. – V. 53. – P. 99– 104.

80. Treatment outcome in advanced squanous cell carcinoma of the uterine cervix: relationships to pretreatment tumor oxygenation and vascularization / K. Sundfor, H. Lyng, C. G. Trope [et al.] // Radiother Oncol. – 2000. – V. 54. – P. 101–107.

81. Current status of knowledge and critical issues in tumor oxygenation. Results from 25 years research in tumor pathophysiology / P. Vaupel, O. Thews, D. K. Kelleher [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 1998. – V. 454. – P.591–602.

82. Glucose transporter Glut-1 expression correlates with tumor hypoxia and predicts metastasis-free survival in advanced carcinoma of the cervix / R. E. Airley, J. Loncaster, S. Davidson [et al.] // Clin Cancer Res. – 2001. – V. 7. – P.928–934.

83. Осинский С. Микрофизиология опухолей / С. Осинский, П. Ваупель. – К. : Наукова думка, 2009. – С. 46– 48.

84. Vaupel P. Microtopology of local prefusion, oxygenation, metabolic and energetic status, and interstitial pH in malignant tumors; techniques and characterization / P. Vaupel, D. Kelleher, O. Thews // Exp oncology. – 2000. – V. 22. – P. 15–25.

85. Intracapillary oxyhemoglobin saturation of malignant tumors in humans / W. Mueller-Klieser, P. Vaupel, R. Manz [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1981. – V. 7. – P. 1397–1404.

86. Heterogeneous oxygenation of rectal carcinomas in humans: a critical parameter for preoperative irradiation? / P. Wendling, R. Manz, G. Thews [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 1984. – V. 180. – P. 293–300.

87. Quantification of tumour vasculature and hypoxia by immunohistochemical staining and HbO2, saturation measurements / B. M. Fenton, S. F. Paoni, J. Lee [et al.] // Br J Cancer. – 1999. – V. 79. – P. 464–471.

88. Oxygen in human tumors: correlations between methods of measurement and response to therapy / H. Stone, J. Brown, T. Phillips [et al.] // Radiat Res. – 1993. –V. 136. – P. 422–434.

89. Vaupel P. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia / P. Vaupel, O. Thews, M. Hoeckel // Med Oncol. – 2001. – V. 18. – P. 243–259.

90. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized pO2  tension measurements / P. Vaupel, K. Schlenger, C. Knoop [et al.] // Cancer Res. – 1991. – V. 51. – P. 6098–6102.

91. Tissue PO2 of orthotopic 9L and C6 gliomas and tumor-specific response to radiotherapy and hyperoxygenation / N. Khan, H. Li, H. Hou [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys . – 2009. – V. 73, № 3. – P. 878–885.

92. Pancreatic tumors show hugh levels of hypoxia / A. C. Koong, V. K. Mehta, G. A. Fisher [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2000. – V. 48. – P. 919–922.

93. Immunohistochemical detection of changes in tumor hypoxia / J. Russell, S. Carlin, S. Burke [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2009. – V. 73, №4. – P. 1177–1186.

94. Vascular architecture and microenvironmental parameters in human squamous cell carcinoma xenografts: effects of carbogen and nicotinamide / J. Bussink, J. H. Kaanders, P. F. Rijken [et al.] // Radiother Oncol. – 1999. – V. 50. – P. 173–184.

95. Microregional expressionof glucose transporter GLUT-1 and oxygenation status: lack of correlation in locally advanced cervical cancers / A. Mayer, A. Wree, M. Hoеckel [et al.] // Clin Cancer Res. – 2005. – V. 11. – P. 2768– 2773.

96. Plasma Osteopontin, Hypoxia, and Response to Radiotherapy in Nasopharyngeal Cancer / E. P. Hui, F. L. Sung, B. K. H. Yu [et al.] // Clinical Cancer Res. – 2008. – V. 14. – P. 7080–7084.

97. Fantin V. R. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance / V. R. Fantin, J St-Pierre, P. Leder // Cancer Cell. – 2006. – V. 9. – P. 425–434.

98. Expression of Carbonic Anhydrase IX in Mouse Tissues / M. Hilvo, M. Rafajová, S. Pastoreková [et al.] // J Histochem Cytochem. – 2004. – V. 52. – P. 1313–1321.

99. Mayer A. Carbonic Anhydrase IX expression and tumor oxygenation status do not correlate at the microregional level in locally advanced cancers of the uterine cervix / A. Mayer, M. Hoeckel, P. Vaupel // Clin Cancer Res. – 2005. – V. 11. – P. 7220–7225.

100. Carbonic anhydrase IX expression, hypoxia, and prognosis in patients with uterine cervical carcinomas / D. Hedley, M. Pintilie, J. Woo [et al.] // Clin Cancer Res. – 2003. – V. 9. – P. 5666–5674.

101. An evaluation of tumor oxygenation and gene expression in patients with early stage non-small cell lung cancers / Q-T. Le, E. Chen, A. Salim [et al.] // Clin Cancer Res. – 2006. – V. 12. – P. 1507–1514.

102. Expression of hypoxia-inducible carbonic anhydrase-9 relates to angiogenic pathways and independently to poor outcome in non-small cell lung cancer / A. Giatromanolaki, M. I. Koukourakis, E. Sivridis [et al.] // Cancer Res. – 2001. – V. 61. – P. 7992–7998.

103. Carbonic Anhydrase IX in Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer / S. J. Kim, Z. N. Rabbani, R. T. Vollmer [et al.] // Clinical Cancer Res. – 2004. – V. 10. – P. 7925–7933.

104. Pimonidazole binding and tumor vascularity predict for treatment outcome in head and neck cancer / J. Kaanders, K. Wijffels, H. Marres [et al.] // Cancer Res. – 2002. – V. 62. – P. 7066–7074.

105. Colocalization of carbonic anhydrase 9 expression and cell proliferation in human head and neck squamous cell carcinoma / I. J. Hoogsteen, H. A. Marres, K. I. Wijffels [et al.] // Clin Cancer Res. – 2005. – V. 11. – P. 97–106.

106. Hypoxia in human colorectal adenocarcinoma: Comparison between extrinsic and potential intrinsic hypoxia markers / L. Goethals, A. Debucquoy, C. Perneel [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2006. – V. 65, №1. – P. 246–254.

107. Prognostic significance of a novel hypoxia-regulated marker, carbonic anhydrase IX, in invasive breast carcinoma / S. K. Chia, C. C. Wykoff, P. H. Watson [et al.] // J Clin Oncol. – 2001. – V. 19. – P. 3660–3668.

108. Carbonic Anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy / M.H. Bui, D. Seligson, K.H. Han [et al.] // Clinical Cancer Res. – 2003. – V. 9, № 2. – P. 802–811.

109. Expression of carbonic anhydrase 9, a potential intrinsic marker of hypoxia, is associated poor prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma / N. Tanaka, H. Kato, T. Inose [et al.] // Br J Cancer. – 2008. – V. 99. – P. 1468–1475.

110. Expression of hypoxia-related tissue factors in astrocytic gliomas. A multivariate survival study with emphasis upon carbonic anhydrase IX / P. Korkolopoulou, M. Perdiki, I. Thymara [et al.] // Human Pathol. – 2007. – V. 38. – P. 629– 638.

111. The key hypoxia regulated gene CA IX is upregulated in basal-like breast tumours and is associated with resistance to chemotherapy / E. Y. Tan, M. Yan, L. Campo [et al.] // Br J Cancer. – 2009. – V. 100. – P. 405–411.

112. Hypoxia inducible factor (HIf1alpha and HIF2alpha) and carbonic anhydrase 9 (CA9) expression and response of head-neck cancer to hypofractionated and accelerated radiotherapy / M. Koukourakis, A. Giatromanolaki, V. Danielidis [et al.] // Int J Radiat Biol. – 2008. – V. 84, №1. – P. 47–52.

113. Expression of carbonic anhydrase IX (CA IX), a hypoxia-related protein, rather that vascular-endothelial growth factor (VEGF), a pro-angiogenic factor, correlates with an extremely poor prognosis in esophageal and gastric adenocarcinomas / A. Driessen, W. Landuyt, S. Pastorekova [et al.] // Ann Surg. – 2006. – V. 243, № 3. – P. 334–340.

114. Expression of the hypoxia marker carbonic anhydrase 9 is associated with anaplastic phenotypes in meningiomas / H. Yoo, G. S. Baia, J. S. Smith [et al.] // Clinical Cancer Res. – 2007. – V. 13. – P. 68–75.

115. Carbonic Anhydrase IX Expression and Outcome after Radiotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer / B. T. Sherwood, A. J. Colquhoun, D. Richardson [et al.] // Clinical Oncol. – 2007. – V. 19. – P. 777–783.

116. Smith I. C. Magnetic resonance spectroscopy in medicine: clinical impact / I. C. Smith, L.C. Steward // Progr Nucl Magn Spect. – 2002. – V. 40. – P. 1–34.

117. Hypoxia: Importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy / J. L. Tatum, G. J. Kelloff, R. J. Gillies [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2006. – V. 82. – P. 699–757.

118. Ex vivo HR-MAS Magnetic Resonance Spectroscopy of human gastric adenocarcinomas: A comparison with healthy gastric mucosa / V. Tugnoli, A. Mucci, L. Schenetti [et al.] // Oncol Reports. – 2006. – V. 16. – P. 543–553.

119. Clinical role of proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: brain, breast, and prostate cancer / L. Kwock, J. K. Smith, M. Castillo [et al.] // Lancet Oncol. – 2006. – V. 10. – P. 859–868.

120. Malignant breast tumor phospholipid profiles using 31P magnetic resonance / T. Merchant, J. Kasimos, T. Vroom [et al.] // Cancer Lett. – 2002. – V. 176. – P. 159–167.

121. Proton magnetic resonance spectroscopy in neuroblastoma: current status, prospects and limitations / M. Lindskog, C. Spenger, T. Klason [et al.] // Cancer Lett. – 2005. – V. 228. – P. 247– 255.

122. Burtscher I. M. Proton magnetic resonance spectroscopy in brain tumours: clinical applications / I. M. Burtscher, S. Holtas // Neuroradiology. – 2001. – V. 43. – P. 345–352.

123. Рогожин В. О. ЯМР-спектроскопія in vivo: додаткові можливості МР-томографії при дослідженні головного мозку / В. О. Рогожин, З. З. Рожкова // УРЖ. – 2002. – Т. 10. – С. 409–417.

124. 31P Magnetic resonance spectroscopy of human colon cancer / J. Kasimos, T. Merchant, L. Gierke [et al.] // Cancer Res. – 1990. – V. 50. – P. 527–532.

125. 31Phosphorus-magnetic resonance spectroscopy to assess histologic tumor response noninvasive after isolated limb perfusion for soft tissue tumors / C. Kettelhack, M. Wickede, T. Vogl [et al] // Cancer. – 2002. – V. 94. – P. 1557–1564.

126. Relation between pO2, 31P magnetic resonance spectroscopy parameters and treatment outcome in patients with high-grade soft tissue sarcomas treated with thermoradiotherapy / M. W. Dewhirst, J. M. Poulson, D. Yu [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2005. – V. 61. – P. 480– 491.

127. Prediction of treatment response of head and neck cancers with P-31 MR spectroscopy from pretreatment relative phosphomonoester levels / A. Shukla-Dave, H. Poptani, L. Loevner [et al.] // Acad. Radiol. – 2002. – V. 9. – P. 688–694.

128. Gillies R.J. *In vivo* Magnetic Resonance Spectroscopy in cancer / R. J. Gillies, D. L. Morse // Ann Rev Biomed Eng. – 2005. – V. 7. – P. 287–326.

129. Lack of microvessels in well-differentiated regions of human head and neck squamous cell carcinoma A253 associated with functional magnetic resonance imaging detectable hypoxia, limited drug delivery, and resistance to irinotecan therapy / A. Bhattacharyal, K. Yoth, R. Mazurchuk [et al.] // Clin Cancer Res. – 2004. – V. 10. – P. 8005–8017.

130. *In vivo* 1H MR spectroscopy of human head and neck lymph node metastasis and comparison with oxygen tension measurements / J. Star-Lack, E. Adalsteinsson, M. Adam [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2000. – V. 21. – P. 183–193.

131. Howells S. Classification of tumor 1H NMR spectra by pattern recognition / S. Howells, R. Maxell, J. Griffiths // NMR Biomed. – 1992. – V. 5. – P. 59–64.

132. Podo F. Magnetic resonance spectroscopy in cancer: Phospholipid, neutral lipid and lipoprotein metabolism and function / F. Podo, J. Certaines // Anticancer Res. – 1996. – V. 16. – P. 1305–1316.

133. P-31 Nuclear magnetic resonance analysis of brain: The perchloric acid extract spectrum / T. Glonek, S. Kopp, E. Кот [et al.] // J. Neurochem. – 1982. – V. 39. – P. 1210.

134. Ex vivo proton MR spectroscopy (1H-MRS) for evaluation of human gastric carcinoma / C-W. Mun, J-Y. Choa, W-J. Shinb [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2004. – V. 22. – P. 861–870.

135. 1H-MRS in vivo predicts the early treatment outcome of postoperative radiotherapy for malignant gliomas / R. Tarnawski, M. Sokol, P. Pieniazek [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2002. – V. 52. P. 1271–1276.

136. Control of oxidative metabolism and oxygen delivery in human skeletal muscle: a steady state analysis of the work/energy cost transfer function / B. Chance, J. S. Leigh, B. J. Clark [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1985. – V. 82. – P. 8384–8388.

137. In vivo 31P NMR study of the metabolism of murine mammary 16/C adenocarcinoma and its response to chemotherapy, X-radiation, and hyperthermia / W. T. Evanochko, T. C. Ng, M. B. Lilly [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1983. – V. 80. P. 334–338.

138. 31Р nuclear magnetic resonance spectroscopic investigation of human neuroblastoma in situ / J. M. Maris, A. E. Evans, A. C. McLaughlin [et al.] // Engl. J. Med. – 1985. – V.312. – P. 1500–1505.

139. Stubbs M. Growth studies of subcutaneous rat tumours: comparison of 31P-NMR spectroscopy, acid extracts and histology / M. Stubbs, L. Rodrigues, J. Griffiths // J Cancer. – 1989. – V. 60. – P. 701–707.

140. Effects of oxygen on the metabolism of murine tumors using in vivo phosphorus-31 NMR / P. Okunieff, E. McFarland, E. Rummeny [et al.] // Am. J. Clin. Oncol. – 1987. – V. 10. – P. 475–482.

141. Vaupel P. Intracellular acidosis in murine fibrocarcomas coincides with ATP depletion, hypoxia, and high levels of lactate and total Pi / P. Vaupel, C. Schaefer, P. Okunieff // NMR Biomed. – 1994. – V. 7. – P. 128–136.

142. Основы гистологии и гистологической техники / [Елисеев В. Г., Субботина М. Я., Афанасьева Ю. И., Котовский Е. Ф.]. – M.: Медицина, 1967.

143. Hohorst Н. L-(+) lactate determination with lactic dehydrogenase and DPN / H. Hohorst // Methods of Enzymatic Analysis; eds. H. Bergmeyer. – Acad. Press, 1965. – P. 266–270.

144. Hypoxia level and matrix metalloproteinases-2 and -9 activity in Lewis lung carcinoma: correlation with metastasis / S. P. Osinsky, I. I. Ganusevich, L. N. Bubnovskaya [et al.] // Exp Oncol. – 2005. – V. 27. – P. 202–205.

145. Рівень гіпоксії у тканині раку шлунка та перебіг захворювання / C.П. Осинський, Л. М. Бубновська, А. В. Ковельська [та ін..] // Онкология. – 2009. – T. 11, №1. – C. 39–45.

146. Influence of oxygen concentration and pH on expression of hypoxia induced genes / B. S. Sorensen, J. Hao, J. Overgaard [et al.] // Radiother Oncol. – 2005. – V. 76. – P. 187–193.

147. Hypoxia as a target for combined modality treatments / B. G. Wouters, S.A. Weppler, M. Koritzinsky [et al.] // Eur J Cancer. – 2002. – V. 38. – P. 240–257.

148. Hypoxia in human colorectal adenocarcinoma: comparison between extrinsic and potential intrinsic hypoxia markers / L. Goethals, A. Debucquoy, Ch. Perneel [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2006. – V. 65. – P. 246–254.

149. Eriksen J. G., Horsman M. R. Tumour hypoxia – A characteristic feature with a complex molecular background / J. G. Eriksen, M. R. Horsman // Radiother. and Oncol. – 2006. – V. 81. – P. 119–121.

150.Impact of supervised gene signatures of early hypoxia on patient survival / R. Seigneuric, M. H. W. Starmans, G. Fung [et al.] // Radiother. and Oncol. – 2007. – V. 83. – P. 374–382.

151.Recent advances in tumor hypoxia: Tumor progression, molecular mechanisms, and therapeutic implications / Y. Zhang, M. Li, Q. Yao [et al.] // Med Sci Monit. – 2007. – V. 13, № 10. – P. RA175–180.

152. Tumor lactate content predicts for response to fractionated irradiation of human squamous cell carcinomas in nude mice / V. Quenneta, A. Yarominab, D. Zipsb [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2006. – V. 81, № 2. – P. 130–135.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>