

# МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМИ И ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ НА ЭТАПЕ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

[О. Б. Серегина<sup>1</sup>](#), [Н. В. Скворцова<sup>1</sup>](#), [В. Д. Контев<sup>2</sup>](#), [Л. Н. Грицай<sup>1</sup>](#), [Ю. В. Долгушина<sup>1,3</sup>](#),  
[Т. И. Поспелова<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава  
России (г. Новосибирск)

<sup>2</sup>ФГАОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный  
университет» (г. Новосибирск)

<sup>3</sup>МБЛПУ «Городская клиническая больница № 29» (г. Новокузнецк)

У больных агрессивными и индолентными неходжкинскими злокачественными лимфомами на этапе диагностики заболевания отмечалось повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ ), маркеров эндотелиальной дисфункции (тромбомодулина, VEGF и фактора Виллебранда) и маркеров активации системы гемостаза (фибриногена, Д-димера и РФМК). Эти изменения говорят о развитии ангиогенной, гемостатической и адгезивной форм эндотелиальной дисфункции под влиянием цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительных цитокинов. Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных агрессивными неходжкинскими злокачественными лимфомами с наличием В-симптоматики.

*Ключевые слова:* эндотелиальная дисфункция, неходжкинские злокачественные лимфомы, провоспалительные цитокины, тромбомодулин, фактор Виллебранда, Д-димер, РФМК.

---

**Серегина Ольга Борисовна** — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: alepu@yandex.ru

**Скворцова Наталья Валерьевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-94-06, e-mail:

post\_gem@mail.ru

**Коптев Владимир Дмитриевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины ФГАОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», e-mail: chaton06@rambler.ru

**Грицай Людмила Николаевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post\_gem@mail.ru

**Долгушина Юлия Владимировна** — заочный аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», врач-гематолог отделения гематологии МБЛПУ «Городская клиническая больница № 29», г. Новокузнецк, e-mail: ulia-d@inbox.ru

**Поспелова Татьяна Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-94-06.

---

*Введение.* Сосудистый эндотелий является сложным, высокоспециализированным и метаболически активным органом, выполняющим важные функции в организме. Эндотелиоциты обеспечивают текучесть крови в нормальном состоянии и запуск тромбообразования в месте повреждения сосуда, регулируют адгезию лейкоцитов, поддерживают нормальный тонус сосудов, осуществляют сосудистое ремоделирование. В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Различают вазомоторную (нарушение образования вазомоторных веществ), гемостатическую (изменение образования тромбо- и атромбогенных факторов), адгезионную (изменение содержания и активности эндотелиальных молекул адгезии), ангиогенную (избыточное образование ангиогенных факторов) формы дисфункции эндотелия [1, 7].

Нередко эндотелиальная дисфункция сопровождает течение онкологического заболевания, являясь причиной развития тромбогеморрагических осложнений. Одной из причин развития эндотелиальной дисфункции при неходжкинских злокачественных лимфомах (НХЗЛ) может быть цитокиновый дисбаланс с преобладанием провоспалительных цитокинов. Известно, что цитокины являются медиаторами сложных взаимоотношений между иммунной системой организма и растущей опухолью, принимая участие как в активации противоопухолевого иммунитета, так и в прогрессии опухоли и ее метастазировании. Однако, помимо участия в регуляции иммунного ответа и гемопоэзе, они также оказывают выраженное влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свёртывание крови и фибринолиз [2]. Одним из важнейших цитокинов, оказывающим влияние на эндотелий сосудов, является фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$  — TNF- $\alpha$ ). Этот цитокин, благодаря своему действию на иммунную систему, играет важную роль в патогенезе хронических воспалительных заболеваний и в регуляции неопластической трансформации. TNF- $\alpha$  стимулирует экспрессию генов, связанных с воспалением, свертыванием крови и пролиферацией. Известно, что эндотелий является органом-мишенью для TNF- $\alpha$ . Ключевым моментом в действии TNF- $\alpha$

на эндотелий является снижение биодоступности оксида азота [3;9]. Под влиянием TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  повышается экспрессия адгезивных молекул и продукция тромбогенных веществ — фактора, активирующего тромбоциты (PAF), фактора Виллебранда, тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), снижается продукция атромбогенных веществ — тромбомодулина (TM), тканевого активатора плазминогена [4, 8]. Известно, что TNF- $\alpha$  в свою очередь стимулирует продукцию IL-1 и IL-6, вследствие чего происходит усугубление вызванных ФНО- $\alpha$  морфофункциональных изменений в клетках и тканях [5]. Кроме того, провоспалительные цитокины IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  стимулируют синтез белков острой фазы в гепатоцитах, к числу которых относится фибриноген, что ведет к повышению коагуляционного потенциала крови. Повышение уровня белков острой фазы приводит к усилению экспрессии тканевого фактора на эндотелиальных клетках и лейкоцитах, а также к снижению уровня АТ III, ингибитора внешнего пути свертывания и протеина С, что приводит к запуску процессов тромбообразования и развитию гемостатической формы эндотелиальной дисфункции.

При гемостатической форме эндотелиальной дисфункции одним из чувствительных маркеров тромбообразования является D-димер, повышенный уровень которого в крови свидетельствует об активации фибринолиза, чему предшествуют тромбинемия и усиленное образование нерастворимого фибрина [7, 10]. TM — еще один из основных маркеров эндотелиальной дисфункции, который является ключевым звеном в осуществлении антикоагулянтных свойств неповрежденного эндотелия. Экспрессируясь на поверхности эндотелиоцитов с плотностью распределения 50–100 тыс. молекул на одну клетку [11], он связывает тромбин, в результате чего последний утрачивает свои прокоагулянтные свойства, но при этом сохраняет активирующее действие на систему протеинов С и S, важнейших антикоагулянтов [12]. Наряду с IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  превращает антикоагулянтный эндотелий в прокоагулянтный путем снижения экспрессии TM, увеличения синтеза тканевого фактора и ингибитора активации плазминогена (PAI-1) на поверхности эндотелиальных клеток [13]. В норме TM связан с мембраной эндотелиоцитов и практически отсутствует в циркуляции. Повреждение эндотелия и его дисфункция проявляется снижением экспрессии TM и повышением растворимого TM [14]. При повреждении эндотелия происходит «отрыв» TM от поверхности эндотелия и поступление его в кровоток с нарушением его функций. Степень увеличения TM в крови имеет диагностическое и прогностическое значения при эндотелиальной дисфункции [15].

Синтезируясь только в эндотелиоцитах и мегакариоцитах, фактор Виллебранда также является высокочувствительным маркером эндотелиальной дисфункции. Фактор Виллебранда обеспечивает адгезию тромбоцитов к субэндотелиальным структурам и связывает свободный фактор VIII, защищая его от преждевременной инактивации. Существует фоновая секреция фактора Виллебранда, которая обеспечивает постоянный уровень его в крови, и регуляторная секреция из пулов хранения в ответ на стимуляцию. Повышение активности фактора Виллебранда в патологических ситуациях может способствовать развитию тромбозов. Уровень фактора Виллебранда достоверно повышается при развитии состояний и заболеваний, сопряженных с развитием эндотелиальной дисфункции — ишемической болезни сердца [16], артериальной гипертензии [17], сахарном диабете [18], ожирении [19], циррозе печени [20]. Имеются данные о повышении уровня фактора Виллебранда при различных онкогематологических заболеваниях, таких как хронический лимфолейкоз [21] и острый лимфобластный лейкоз [22].

Повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) опухолевыми клетками

может играть важную роль в патогенезе злокачественных новообразований, поскольку кровоснабжение является одним из определяющих факторов роста опухоли [23]. VEGF разрушает эндотелиальный матрикс, что повышает способность эндотелиальных клеток к миграции, а опухолевых — к инвазии и метастазированию [24]. Существует прямая зависимость между высоким уровнем VEGF в сыворотке крови у больных неходжкинскими лимфомами и неблагоприятным исходом заболевания [25]. Вместе с тем, VEGF играет ключевую роль в разрушении эндотелия при воспалении, поскольку обеспечивает вазодилатацию и повышенную проницаемость [26]. Отмечен повышенный уровень VEGF при сепсисе и септическом шоке [27].

*Целью настоящей работы* явилось изучение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови больных НХЗЛ на этапе первичной диагностики заболевания.

*Материал и методы.* На базе городского гематологического центра г. Новосибирска было обследовано 104 пациента с В-клеточными НХЗЛ. У 56-ти больных была диагностирована НХЗЛ высокой степени злокачественности (агрессивная), у 48-ми — НХЗЛ низкой степени злокачественности (индолентная). Средний возраст больных на момент обследования составил  $60,6 \pm 12,61$  года.

Обследование пациентов проводилось на этапе первичной диагностики заболевания. У всех пациентов с агрессивными НХЗЛ помимо лабораторных и инструментальных обследований проводилась оценка наличия клинических признаков синдрома опухолевой интоксикации (В-симптомы: ночная профузная потливость, снижение массы тела на 10 % и более за 6 месяцев, фебрильная лихорадка.), которые были отмечены у 33-х человек, что составило 57,9 % пациентов.

Обязательный комплекс обследования больных включал сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования. Лабораторные методы обследования включали в себя общий анализ крови и мочи, биохимические тесты (общий белок, альбумин, билирубин с его фракциями, щелочная фосфатаза, АсТ, АлТ, уровни калия, натрия плазмы, креатинина, мочевины, мочево́й кислоты, фибриногена, показатели липидного обмена).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография (КТ) или МРТ органов грудной клетки и брюшной полости, исследование костномозгового пунктата или трепанобиоптата. Диагноз заболевания устанавливался на основании гистологического исследования биоптатов лимфоузлов, а также подсчета миелограммы с иммуноцитометрией или гистохимической верификацией опухоли с использованием моноклональных антител к кластерам дифференцировки гемопоэтических клеток.

У всех пациентов в сыворотке крови определялись маркеры эндотелиальной дисфункции (ТМ, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), активность фактора Виллебранда), концентрация провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), уровень Д-димера, РФМК и фибриногена.

Кровь забиралась из кубитальной вены натощак с 9 до 10 часов утра. Собранные образцы центрифугировались, полученная сыворотка замораживалась и хранилась при температуре  $-25$  °С.

Активность фактора Виллебранда определялась по содержанию антигена к фактору Виллебранда методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реактива

Technozym® vWF:Ag Elisa, Technoclone. Уровень ТМ определяли методом ИФА с помощью наборов фирмы USCN, США. Уровень VEGF определяли методом ИФА с помощью наборов ИФА — Вектор Бест, Россия.

Концентрация провоспалительных цитокинов — TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 определялась методом ИФА с помощью наборов ИФА — Вектор Бест, Россия.

Исследование Д-димера проводили с использованием автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора «Siemens Immulite 2000».

Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту с основной группой.

*Результаты и обсуждение.* Для оценки влияния маркеров опухолевой прогрессии НХЗЛ на степень выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с лимфомами в дебюте заболевания проводилось исследование в сыворотке крови провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, как косвенных факторов, повреждающих эндотелий. В результате исследования было показано, что у пациентов как в группе агрессивных, так и индолентных лимфом, в дебюте заболевания имеет место достоверное увеличение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) по сравнению с группой контроля.

Так в группе больных агрессивными лимфомами средний уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови был в 12,5 раз ( $12,21 \pm 2,01$  против  $0,98 \pm 0,60$  пг/мл;  $p < 0,01$ ), IL-6 — в 9,3 раза ( $12,08 \pm 1,78$  против  $1,3 \pm 0,23$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), а IL-1 $\beta$  — в 4,2 раза выше в сравнении с группой контроля ( $2,8 \pm 0,23$  против  $0,67 \pm 0,24$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), что не противоречит литературным данным о развивающемся цитокиновом дисбалансе у больных лимфомами с преобладанием провоспалительного спектра цитокинов в результате их повышенного синтеза в ходе опухолевой прогрессии как клетками опухолевой ткани, так и компонентами иммунной системы [6].

Плейотропное действие цитокинов в организме, приводящее к стимулированию продукции одним цитокином целого спектра других, схожих по функциональной активности, способствует усугублению морфофункциональных изменений в клетках и тканях с развитием их функциональной недостаточности [28].

Доказательством факта плейотропности может служить обнаруженная в нашем исследовании прямая корреляционная зависимость между концентрацией в сыворотке крови TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  ( $r = 0,29$ ), TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $r = 0,44$ ), а также между концентрацией IL-1 $\beta$  и VEGF ( $r = 0,49$ ).

В связи с вышеуказанным закономерным является и отмеченная нами статистически значимая разница в содержании некоторых провоспалительных цитокинов в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием В-симптомов опухолевой интоксикации, что также не противоречит данным литературы, согласно которым было показано, что системное воздействие на организм провоспалительных цитокинов сопровождается развитием продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью и лихорадкой.

Так, в подгруппе больных агрессивными вариантами НХЗЛ с наличием В-симптомов средний уровень TNF- $\alpha$  был в 4,1 раза ( $17,96 \pm 3,24$  и  $4,38 \pm 0,69$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), а IL-6 — в 4 раза выше, чем в группе больных с отсутствием В-симптомов ( $14,3 \pm 2,61$  и  $3,6 \pm 0,80$  пг/мл;  $p < 0,01$ ).

У больных индолентными неходжкинскими лимфомами в дебюте заболевания также отмечалось увеличение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, что косвенным образом указывает на общность механизмов опухолевой прогрессии различных вариантов НХЗЛ. Так, средний уровень TNF- $\alpha$  был в 11,8 раза ( $11,6 \pm 1,69$  и  $0,98 \pm 0,60$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), IL-6 был в 3,5 раза ( $4,6 \pm 0,67$  и  $1,3 \pm 0,23$  пг/мл;  $p < 0,01$ ), а IL-1 $\beta$  был в 5,2 раза выше, чем в группе контроля ( $3,5 \pm 0,24$  и  $0,67 \pm 0,24$  пг/мл;  $p < 0,001$ ).

При сравнении сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов в группе агрессивных и индолентных лимфом не было выявлено статистически значимой разницы в уровне TNF- $\alpha$  ( $12,21 \pm 2,01$  и  $11,6 \pm 1,69$  пг/мл;  $p > 0,05$ ) и IL-1 $\beta$  ( $2,8 \pm 0,23$  и  $3,5 \pm 0,24$  пг/мл;  $p > 0,05$ ). Однако средний уровень IL-6 был в 2,6 раза выше в группе агрессивных лимфом ( $12,08 \pm 1,78$  и  $4,6 \pm 0,67$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), что, вероятнее всего, может быть связано с более высокой его секрецией опухолевыми клетками, для которых данный цитокин может являться фактором аутокринной регуляции пролиферативной активности [6].

Таким образом, полученные результаты указывают на присутствие в организме у пациентов с НХЗЛ в дебюте заболевания значительного количества биологически активных факторов (провоспалительных цитокинов), повреждающих эндотелий сосудов, что, наряду с другими компонентами опухолевого процесса, способствует формированию различных вариантов дисфункции эндотелия с последующим развитием нарушений в системе гемостаза.

При анализе дисфункции эндотелия у больных НХЗЛ было отмечено, что уровень сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции (ТМ, фактор Виллебранда, VEGF) был изменен у больных как агрессивными, так и индолентными вариантами лимфом.

У больных агрессивными НХЗЛ на этапе постановки диагноза нами было отмечено увеличение в сыворотке крови всех маркеров эндотелиальной дисфункции: уровень ТМ был в 2,6 ( $48,8 \pm 10,03$  и  $18,7 \pm 2,77$  нг/мл;  $p < 0,01$ ), VEGF в 7,1 ( $288,2 \pm 38,13$  против  $39,9 \pm 9,14$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), а активность фактора Виллебранда в 1,3 раза выше, чем в группе контроля ( $126,4 \pm 7,2$  и  $95,4 \pm 1,87$  %;  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что между содержанием ТМ и VEGF в сыворотке крови нами была обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь ( $r = 0,88$ ), что может говорить о влиянии VEGF на развитие эндотелиальной дисфункции. Увеличение концентрации VEGF в результате выработки его опухолевыми клетками, клетками макрофагальной системы и эндотелиоцитами под влиянием провоспалительных цитокинов может приводить к разрушению эндотелиального матрикса и отрыву ТМ от эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, приводит к увеличению его концентрации в сыворотке крови и повышению тромбогенных свойств эндотелия [24].

У пациентов с индолентными лимфомами на этапе постановки диагноза уровень таких маркеров эндотелиальной дисфункции, как фактор Виллебранда и ТМ, не отличался от группы контроля (фактор Виллебранда  $108,4 \pm 14,26$  % против группы контроля  $95,4 \pm 1,87$  %;  $p > 0,05$ ; средний уровень ТМ  $24,9 \pm 3,43$  нг/мл против контрольного  $18,7 \pm 2,77$  нг/мл;  $p > 0,05$ ). Однако сывороточный уровень VEGF был в 8,4 раза выше по сравнению с группой контроля ( $363,95 \pm 42,97$  против  $39,9 \pm 9,14$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), что указывает на преимущественный ангиогенный вариант развития эндотелиальной дисфункции у данной группы больных.

Следует отметить, что при сравнении маркеров эндотелиальной дисфункции в группах

пациентов с агрессивными и индолентными лимфомами было показано, что средний уровень ТМ в группе больных с агрессивными лимфомами был выше в 1,9 раза, чем в группе больных с индолентными вариантами лимфом ( $48,8 \pm 10,03$  против  $24,9 \pm 3,43$  нг/мл;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить достоверные тесты оценки состояния эндотелия у пациентов с различными вариантами НХЗЛ и определить основные формы эндотелиальной дисфункции характерные для данной группы больных.

С целью анализа влияния увеличения концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции на развитие синдрома тромбогенной готовности у больных НХЗЛ проводилось исследование некоторых показателей системы гемостаза, отражающих напряженность работы свертывающей и противосвертывающей систем сыворотки крови.

При анализе системы гемостаза изменения в работе наблюдались у пациентов обеих исследуемых групп.

Так, у больных агрессивными вариантами НХЗЛ в дебюте заболевания средняя концентрация фибриногена, присутствие которого в сыворотке крови может усиливать ее тромбогенный потенциал, была в 1,3 раза выше, чем в группе контроля ( $4,5 \pm 0,22$  против  $3,4 \pm 0,08$  г/л;  $p < 0,01$ ). Со стороны работы противосвертывающей системы наблюдалась активация фибринолиза в виде увеличения сывороточного уровня Д-димера — в 3,1 раза ( $440,9 \pm 39,56$  против  $140,6 \pm 19,48$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) и РФМК — в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой ( $8,3 \pm 1,18$  и  $3,02 \pm 0,24$  мг/100мл;  $p < 0,001$ ).

При этом в подгруппе больных агрессивными лимфомами с наличием В-симптоматики изменения в системе гемостаза были достоверно более выраженными по сравнению с пациентами без В-симптомов (средний уровень Д-димера был в 1,6 раза выше —  $567,7 \pm 82,55$  нг/мл в группе пациентов с В-симптомами против  $366,0 \pm 65,04$  нг/мл у пациентов без В-симптомов;  $p < 0,05$ ). В то же время средний уровень РФМК был высоким в обеих группах и статистически не различался в зависимости от наличия В-симптомов ( $8,7 \pm 1,59$  и  $7,1 \pm 1,12$  мг/100мл;  $p > 0,05$ ), что указывает на большее значение факторов, индуцируемых опухолью в развитии тромбинемии, приводящей в последующем к независимой компенсаторной активации противосвертывающей системы.

В группе больных индолентными лимфомами средний уровень фибриногена не отличался от данных в контрольной группе ( $3,84 \pm 0,2$  и  $3,4 \pm 0,08$ ;  $p > 0,05$ ), в то время как уровень Д-димера был в 2 раза ( $281,6 \pm 47,24$  и  $140,6 \pm 19,48$  нг/мл;  $p < 0,01$ ), а РФМК в 1,5 раза выше, чем в группе контроля ( $4,69 \pm 0,51$  и  $3,02 \pm 0,24$  мг/100мл;  $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей системы гемостаза в группах больных агрессивными и индолентными НХЗЛ наиболее выраженные изменения были отмечены у пациентов с агрессивными вариантами лимфом. Так средний уровень фибриногена был в 1,2 раза ( $4,5 \pm 0,22$  и  $3,84 \pm 0,2$  г/л;  $p < 0,05$ ), Д-димера в 1,6 раза ( $440,93 \pm 39,56$  и  $281,6 \pm 47,24$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), а РФМК в 1,8 раза выше в группе больных агрессивными лимфомами по сравнению с группой больных индолентными лимфомами ( $8,3 \pm 1,18$  и  $4,7 \pm 0,51$  мг/100мл;  $p < 0,01$ ). Выявленные изменения у пациентов с агрессивными вариантами НХЗЛ, вероятнее всего, связаны с большим повреждением эндотелия медиаторами опухолевых клеток и высвобождением маркеров эндотелиальной дисфункции, что приводит к снижению антикоагулянтного потенциала эндотелия и развитию синдрома тромбогенной готовности.

*Выводы.* Таким образом, полученные результаты исследования указывают на то, что

у больных агрессивными и индолентными НХЗЛ на этапе манифестации заболевания отмечается достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ ) и маркеров дисфункции эндотелия (ТМ, VEGF и активности фактора Виллебранда), что способствует развитию ангиогенной, гемостатической и адгезивной форм эндотелиальной дисфункции и обуславливает изменения со стороны свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза с развитием синдрома тромбогенной готовности (увеличение уровня Д-димера, РФМК и фибриногена).

Наиболее выраженные изменения исследуемых показателей были отмечены у пациентов с агрессивными вариантами НХЗЛ и у пациентов с наличием В-симптомов опухолевой интоксикации, что, вероятнее всего, связано как с наибольшим повреждающим влиянием на эндотелий медиаторов воспаления в результате активации иммунной системы на фоне опухолевого процесса, так и прокоагулянтными и фибринолитическими агентами самих опухолевых клеток. Выявленный комплекс скринингового коагулологического тестирования дисфункции эндотелия может оказаться достаточно информативным и удобным для практического применения с целью выявления и профилактики синдрома тромбогенной готовности у пациентов с лимфомами на этапах проведения у них курсов полихимиотерапии, что позволит снизить летальность при НХЗЛ, не связанную с прогрессированием основного заболевания.

#### *Список литературы*

1. Петрищев Н. Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина, Т. Д. Власов // Клин. лаб. консилиум. — 2007. — № 18. — С. 31-36.
2. Кузник Б. И. Цитокины и система гемостаза I. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2012. — № 2 (50). — С. 12
3. Kleinbongard P. TNF-alpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz // Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 127. — P. 295-314.
4. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб. : Фолиант, 2008. — 549 с.
5. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. — М. : РУССО, 2001. — 704 с.
6. Скворцова Н. В. Цитокиновый профиль больных лимфомами в динамике полихимиотерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Скворцова. — Новосибирск : НГМУ, 2005 — 20 с.
7. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis : 20 years later / M. Righini [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2008. — N 6. — P. 1059-1071.
8. Цитокины и их роль в развитии типовых патологических процессов: пособие / В. Ф. Митрейкин, Н. М. Калинина, С. В. Фабричник ; под ред. С. А. Кетлинского, Н. Н. Петрищевой. — СПб., 2000. — 78 с.
9. Neumann P. TNF-alpha induces a decrease in eNOS promoter activity / P. Neumann, N. Gertzberg, A. Johnson // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. L452—L459.
10. Папаян Л. П. D-димер в клинической практике : пособие для врачей / Л. П. Папаян, Е. С. Князева. — М., 2002.
11. Martin F. A. Thrombomodulin and the vascular endothelium : insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects / F. A. Martin, R. P. Murphy, P. M. Cummins // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2013. — Vol. 304 (12). — p. H1585—97.
12. Conway E. M. Thrombomodulin and its role in inflammation / E. M. Conway // Seminars in Immunopathology. — 2012 Jan. — Vol. 34 (1). — P. 107-25.

13. Falanga A. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies / A. Falanga, F. R. Rickles // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* — 2007. — P. 165-71.
14. Matsuyama T. Significance of thrombomodulin release from gingival epithelial cells in periodontitis patients / T. Matsuyama, M. Tokuda, Y. Izumi // *J. Periodontal. Res.* — 2008 Aug. — Vol. 43 (4). — P. 379-85.
15. Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // В сб. : Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищевой. — СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. — 184 с.
16. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease : the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME) study / P. E. Morange [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1343-1348.
17. Haemostatic markers are associated with measures of vascular disease in adults with hypertension / M. Khaleghi [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — Vol. 23. — P. 530-537.
18. Carr M. E. Diabetes mellitus : a hypercoagulable state / M. E. Carr // *J. Diabetes Complications.* — 2001 Jan-Feb. — Vol. 15 (1). — P. 44-54.
19. Inflammatory and prothrombotic parameters in normotensive non-diabetic obese women : effect of weight loss obtained by gastric banding / M. Cugno [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* — 2012. — Vol. 7. — P. 237-242.
20. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension / V. La Mura [et al.] // *Gut.* — 2011. — Vol. 60. — P. 1133-1138.
21. Zetterberg E. Characterization of blood vessels in bone marrow from patients with chronic myeloid leukemia and polycythemia vera / E. Zetterberg, L. G. Lundberg, J. Palmblad // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2004. — Vol. 64. — P. 641-647.
22. Thrombomodulin and von Willebrand factor: relation to endothelial dysfunction and disease outcome in children with acute lymphoblastic leukemia / E. S. Hatzipantelis [et al.] // *Acta Haematol.* — 2011. — Vol. 125. — P. 130-135.
23. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В. П. Чехонин [и др.] // *Вестн. РАМН.* — 2012. — № 2. — С. 23-33.
24. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor : basic biology and clinical implications / N. Ferrara, B. Keyt // *EXS.* — 1997. — Vol. 79. — P. 209-232.
25. Salven P. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma / P. Salven, L. Teerenhovi, H. Joensuu // *Blood.* — 1997 Oct. — Vol. 15, N 90 (8). — P. 3167-72.
26. Page A. V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases / A. V. Page, W. C. Liles // *Virulence.* — 2013 Aug. — Vol. 15, N 4 (6). — P. 507-16.
27. Time-course of sFlt-1 and VEGF-A release in neutropenic patients with sepsis and septic shock : a prospective study / B. E. Alves [et al.] // *J. Transl Med.* — 2011. — Vol. 9. — P. 23.
28. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 20-35.

# MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT PATIENTS WITH AGGRESSIVE AND INDOLENT NON-HODGKIN MALIGNANT LYMPHOMA AT THE STAGE OF DIAGNOSIS OF DISEASE

[O. B. Seregina<sup>1</sup>](#), [N. V. Skvortsova<sup>1</sup>](#), [V. D. Koptev<sup>2</sup>](#), [L. N. Gritsay<sup>1</sup>](#), [Y. V. Dolgushina<sup>1,3</sup>](#),  
[T. I. Pospelova<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (Novosibirsk)

<sup>2</sup>FSAEEHE «Novosibirsk national research state university» (Novosibirsk)

<sup>3</sup>MBMPE «City Clinical Hospital № 29» (Novokuznetsk)

Rising of pro-inflammatory cytokines level (TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ ), markers of endothelial dysfunction (trombomodulin, VEGF and von Willebrand factor) and markers of activation of hemostasis system (a fibrinogen, D-dimer and SFMC) are registered at patients with aggressive and indolent malignant non-Hodgkin lymphoma during disease diagnosis. These changes shows development of angiogenic, haemostatic and adhesive forms of endothelial dysfunction under the influence of cytokine imbalance with prevalence of pro-inflammatory cytokines. The most expressed changes were observed at patients with aggressive malignant non-Hodgkins lymphoma with V-symptomatology.

**Keywords:** endothelial dysfunction, malignant non-Hodgkin lymphoma, pro-inflammatory cytokines, thrombomodulin, von Willebrand factor, D-dimer, SFMC.

---

## About authors:

**Seregina Olga Borisovna** — post-graduate student of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, e-mail: alepu@yandex.ru

**Skvortsova Natalya Valeryevna** — candidate of medical science, assistant professor of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post\_gem@mail.ru

**Koptev Vladimir Dmitriyevich** — candidate of medical science, assistant professor of fundamental medicine chair at FSAEEHE «Novosibirsk national research state university», e-mail: chaton06@rambler.ru

**Gritsay Lyudmila Nikolaevna** — candidate of medical science, assistant of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post\_gem@mail.ru

**Dolgushina Julia Vladimirovna** — correspondence post-graduate student of therapy,

hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, hematologist of hematological unit of MBMPE «City Clinical Hospital № 29», e-mail: ulia-d@inbox.ru

**Pospelova Tatyana Ivanovna** — doctor of medical science, professor, head of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD, pro-rector on scientific work at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 279-94-06.

### List of the Literature:

1. Petrishchev N. N. Sample forms of endothelium dysfunction / N. N. Petrishchev, L. V. Vasina, T. D. Vlasov // Clin. lab. consultation. — 2007. — N 18. — P. 31-36.
2. Kuznik B. I. Cytokines and system of hemostasis I. Cytokines and vascular thrombocytic hemostasis / B. I. Kuznik // Clottage, hemostasis and rheology. — 2012. — N 2 (50). — P. 12.
3. Kleinbongard P. TNF-alpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz // Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 127. — P. 295-314.
4. Ketlinsky S. A. Cytokines / S. A. Ketlinsky, A. S. Simbirtsev. — SPb. : Volume, 2008. — 549 p.
5. Makatsariya A. D. Thrombophilic state in obstetric practice / A. D. Makatsariya, V. O. Bitsadze. — M. : RUSSO, 2001. — 704 p.
6. Skvortsova N. V. Cytokine profile of patients with lymphoma in dynamics of polychemotherapy : theses. ... cand. of medical science / N. V. Skvortsova. — Novosibirsk : NSMU, 2005 — 20 P.
7. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis : 20 years later / M. Righini [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2008. — N 6. — P. 1059-1071.
8. Cytokines and their role in development of sample pathological processes : guidance / V. F. Mitreykin, N. M. Kalinina, S. V. Fabrichnikov ; under the editorship of S. A. Ketlinsky, N. N. Petrishchev. — SPb., 2000. — 78 p.
9. Neumann P. TNF-alpha induces a decrease in eNOS promoter activity / P. Neumann, N. Gertzberg, A. Johnson // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. L452—L459.
10. Popayan L. P. D-dimer in clinical practice : guidance for doctors / L. P. Popayan, E. S. Knyazeva. — M., 2002.
11. Martin F. A. Thrombomodulin and the vascular endothelium : insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects / F. A. Martin, R. P. Murphy, P. M. Cummins // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2013. — Vol. 304 (12). — p. H1585—97.
12. Conway E. M. Thrombomodulin and its role in inflammation / E. M. Conway // Seminars in Immunopathology. — 2012 Jan. — Vol. 34 (1). — P. 107-25.
13. Falanga A. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies / A. Falanga, F. R. Rickles // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2007. — P. 165-71.
14. Matsuyama T. Significance of thrombomodulin release from gingival epithelial cells in periodontitis patients / T. Matsuyama, M. Tokuda, Y. Izumi // J. Periodontal. Res. — 2008 Aug. — Vol. 43 (4). — P. 379-85.
15. Petrishchev of N. N. Physiology and pathophysiology of endothelium / N. N. Petrishchev, T. D. Vlasov // In collected volume : Endothelium dysfunction. Reasons, mechanisms, pharmacological correction / Under the editorship of N. N. Petrishchev. — SPb. : Publishing house SPbSMU, 2003. — 184 p.
16. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease : the prospective

- epidemiological study of myocardial infarction (PRIME) study / P. E. Morange [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 1343-1348.
17. Haemostatic markers are associated with measures of vascular disease in adults with hypertension / M. Khaleghi [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — Vol. 23. — P. 530-537.
  18. Carr M. E. Diabetes mellitus : a hypercoagulable state / M. E. Carr // *J. Diabetes Complications*. — 2001 Jan-Feb. — Vol. 15 (1). — P. 44-54.
  19. Inflammatory and prothrombotic parameters in normotensive non-diabetic obese women : effect of weight loss obtained by gastric banding / M. Cugno [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* — 2012. — Vol. 7. — P. 237-242.
  20. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension / V. La Mura [et al.] // *Gut*. — 2011. — Vol. 60. — P. 1133-1138.
  21. Zetterberg E. Characterization of blood vessels in bone marrow from patients with chronic myeloid leukemia and polycythemia vera / E. Zetterberg, L. G. Lundberg, J. Palmblad // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2004. — Vol. 64. — P. 641-647.
  22. Thrombomodulin and von Willebrand factor: relation to endothelial dysfunction and disease outcome in children with acute lymphoblastic leukemia / E. S. Hatzipantelis [et al.] // *Acta Haematol.* — 2011. — Vol. 125. — P. 130-135.
  23. VEGF role in development of neoplastic angiogenesis / V. P. Chekhonin [et al.] // *Bulletin of the RAMS*. — 2012. — N 2. — P. 23-33.
  24. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor : basic biology and clinical implications / N. Ferrara, B. Keyt // *EXS*. — 1997. — Vol. 79. — P. 209-232.
  25. Salven P. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma / P. Salven, L. Teerenhovi, H. Joensuu // *Blood*. — 1997 Oct. — Vol. 15, N 90 (8). — P. 3167-72.
  26. Page A. V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases / A. V. Page, W. C. Liles // *Virulence*. — 2013 Aug. — Vol. 15, N 4 (6). — P. 507-16.
  27. Time-course of sFlt-1 and VEGF-A release in neutropenic patients with sepsis and septic shock : a prospective study / B. E. Alves [et al.] // *J. Transl Med.* — 2011. — Vol. 9. — P. 23.
  28. Demyanov A. V. Important of diagnostic research of cytokines in clinical practice / A. V. Demyanov, A. Y. Kotov, A. S. Simbirtsev // *Cytokines and inflammation*. — 2003. — V. 2, N 3. — P. 20-35.