

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АГРЕССИВНЫХ И ИНДОЛЕНТНЫХ ВАРИАНТОВ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Ольга Борисовна СЕРЕГИНА<sup>1</sup>, Татьяна Николаевна БАБАЕВА<sup>1,2</sup>,  
Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

**Цель** – исследовать проявления ангиогенной и гемостатической форм эндотелиальной дисфункции (ЭД) и системной воспалительной реакции (СВР) у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) в дебюте заболевания. **Материал и методы.** Обследовано 99 пациентов, 55 из которых страдали агрессивными вариантами НХЗЛ и 44 – индолентными. Средний возраст больных составил  $60,71 \pm 10,63$  года. В качестве маркера ангиогенной формы ЭД измерялся уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), гемостатической – содержание тромбомодулина, D-димеров, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и активность фактора Виллебранда в сыворотке крови. Для оценки степени выраженности СВР в сыворотке крови определяли концентрацию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), C-реактивного белка (СРБ), фибриногена, для оценки противовоспалительной резистентности – противовоспалительного цитокина IL-4. **Результаты и их обсуждение.** Содержание провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 у пациентов обеих исследуемых групп было больше, чем в группе контроля. Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 не отличался от значений контрольной группы. Концентрация СРБ и фибриногена была повышена только в группе больных агрессивными вариантами НХЗЛ, у которых также наблюдалась статистически значимая корреляция между уровнем СРБ и провоспалительных цитокинов. Содержание VEGF, тромбомодулина, D-димеров, РФМК и активность фактора Виллебранда были увеличены в сыворотке крови больных как агрессивными, так и индолентными лимфомами в сравнении с группой контроля. У пациентов с агрессивными лимфомами концентрация тромбомодулина, D-димеров, РФМК и активность фактора фон Виллебранда были достоверно больше, чем у больных индолентными вариантами. **Заключение.** У больных НХЗЛ наблюдались признаки ангиогенной и гемостатической форм ЭД, сопровождаемых проявлениями СВР и снижением противовоспалительной резистентности с развитием цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительных цитокинов. Признаки СВР, а также гемостатическая форма ЭД с сопутствующей ей тромбоцитозом были ярче выражены у больных агрессивными НХЗЛ.

**Ключевые слова:** типовые формы эндотелиальной дисфункции, системная воспалительная реакция, неходжкинские злокачественные лимфомы, цитокиновый дисбаланс, противовоспалительная резистентность.

Термин «эндотелий» (от лат. «endo-» – «внутри» и греч. «θηλή» – «сосок») был предложен в 1865 г. швейцарским анатомом Wilhelm His для обозначения внутренней выстилки полостей тела в противовес к термину «эпителий» [9, 33]. Эндотелий – это однослойный пласт специализированных клеток, обладающих метаболической активностью, который выстилает изнутри всю

сердечно-сосудистую систему и выполняет такие функции в организме, как обеспечение текучести крови в нормальном состоянии и запуск тромбообразования в месте повреждения сосуда, регуляция адгезии лейкоцитов, регуляция тонуса сосудов, сосудистое ремоделирование. Эти функции эндотелия сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологически активных соедине-

*Серегина О.Б.* – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: aperi@yandex.ru

*Бабеева Т.Н.* – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
врач-гематолог отделения гематологии, e-mail: babaeva\_tatyana@inbox.ru

*Поспелова Т.И.* – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

ний [8]. Количество эндотелиальных клеток в организме человека составляет примерно  $6 \times 10^{13}$ , их общий вес достигает 1–1,5 кг, общая площадь поверхности – 7 м<sup>2</sup> [17]. Выделяют несколько групп факторов, синтезируемых в эндотелии и регулирующих его функции:

1) факторы вазоконстрикции (эндотелин-1, ангиотензин-II, тромбоксан A<sub>2</sub>, простагландин H<sub>2</sub>) и факторы вазодилатации (оксид азота, простациклин, эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)).

2) факторы гемостаза (тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF), ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда, ангиотензин IV, эндотелин-1), антикоагулянты (тромбомодулин, комплекс «гепарин – антитромбин III», гепарансульфат) и антиагреганты (оксид азота, тканевый активатор плазминогена, простациклин).

3) факторы, влияющие на рост сосудов – стимуляторы (эндотелин-1, ангиотензин II, супероксидный анион-радикал, фактор роста эндотелия сосудов) и ингибиторы (оксид азота, простациклин, С-натрийуретический пептид).

4) факторы, влияющие на воспаление – стимуляторы (TNF- $\alpha$ , супероксидный анион-радикал) и ингибиторы (оксид азота) [9].

В норме эндотелий обладает высокой тромборезистентностью, играет важную роль в поддержании жидкого состояния крови, предупреждении тромбозов [8]. Как известно, антикоагулянтные свойства эндотелия обеспечиваются следующими механизмами:

1) интактный эндотелий не обладает прокоагулянтной активностью;

2) эндотелий пассивно предотвращает контакт крови с субэндотелиальными структурами, обладающими выраженными прокоагулянтными свойствами;

3) интактный эндотелий синтезирует, выделяет в кровь или представляет на своей поверхности вещества, препятствующие коагуляции, адгезии, агрегации и спазму сосудов [5], а именно секретирует мощный ингибитор агрегации тромбоцитов простациклин, экспрессирует на поверхности тромбомодулин (связывает тромбин, в результате чего последний утрачивает коагуляционные свойства, но при этом сохраняет активирующее действие на систему естественных антикоагулянтов протеинов С и S), мукополисахариды и комплекс «гепарин – антитромбин III», синтезирует и секретирует тканевый активатор плазминогена, стимулирующий фибринолиз;

4) эндотелий способен элиминировать из крови активированные факторы свертывания крови и их метаболиты [2].

Центральную роль в процессе как физиологического, так и патологического ангиогенеза играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) [25, 32] – мультифункциональный цитокин, вызывающий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. Генное семейство VEGF млекопитающих включает пять представителей: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста PIGF [52]. В отличие от всех других факторов роста, VEGF-A (классический VEGF) является мощным митогеном по отношению только к эндотелиальным клеткам и не вызывает пролиферацию других типов клеток [26]. VEGF также активирует урокиназу и коллагеназу, в результате чего происходит лизис эндотелиального матрикса, что повышает способность эндотелиальных клеток к миграции, а опухолевых – к инвазии и метастазированию [27]. Вместе с тем VEGF играет ключевую роль в разрушении эндотелия при воспалении, при котором он обеспечивает вазодилатацию и повышенную проницаемость [46]. В ряде исследований отмечалось повышение уровня VEGF при сепсисе и септическом шоке [10, 56] и при различных инфекционных заболеваниях [24, 41, 55].

В широком смысле слова эндотелиальную дисфункцию (ЭД) можно определить не только как ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации, но и как повышение содержания в сыворотке крови молекул адгезии, усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и развитие гиперкоагуляционного состояния [58].

Различают следующие типовые формы ЭД:

1) вазомоторная, при которой нарушается синтез оксида азота, простациклина, EDHF, повышается синтез эндотелина;

2) гемостатическая, которая сопровождается изменением образования тромбогенных и атромбогенных факторов, одним из ее чувствительных маркеров является D-димер, повышенный уровень которого в крови свидетельствует об активации фибринолиза, чему предшествуют тромбонемия и усиленное образование нерастворимого фибрина [6, 50];

3) адгезионная, при которой происходит гиперэкспрессия молекул адгезии; неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеет большое значение в патогенезе воспаления и иммунологических расстройств [50];

4) ангиогенная, с избыточным образованием ангиогенных факторов [7].

Выделение отдельных форм ЭД имеет определенное практическое значение для оптимизации подходов к ее фармакологической коррекции. Данные формы ЭД редко существуют изолиро-

ванно, но, как правило, доминируют при том или другом заболевании [1].

Одной из важных функций эндотелиальных клеток является ангиогенез. Известно, что кровоснабжение – один из определяющих факторов роста опухоли. Рост и метастатический потенциал большинства опухолей, как солидных, так и гематологических, зависят от неоангиогенеза [29, 49]. VEGF является ключевым цитокином в регуляции ангиогенеза. Источником его продукции при опухолевом росте становятся клетки, составляющие опухоль и ее микроокружение – макрофаги, лимфоциты и гранулоциты. При агрессивных лимфомах VEGF секретируется опухолевыми клетками, и его высокий уровень на этапе постановки диагноза, сочетающийся с высоким содержанием IL-6, ассоциирован с низкой выживаемостью [30, 34, 61]. VEGF запускает процесс неоангиогенеза, повышает проницаемость сосудистой стенки, что облегчает миграцию новых макрофагов в очаг опухолевого роста. По прибытии макрофагов в опухолевый очаг гипоксическое микроокружение стимулирует их продуцировать VEGF и матриксную металлопротеиназу, которые способствуют ангиогенезу и вносят вклад в повышение проницаемости сосудов опухоли. К тому же макрофаги секретируют большое количество факторов роста (PIGF, FGF, PDGF, M-CSF, TGF- $\beta$ ) и цитокинов (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ), которые стимулируют ангиогенез и активируют эндотелий [20, 28]. Таким образом, ангиогенная форма ЭД, основным маркером которой является повышение содержания VEGF в сыворотке крови, характеризуется повышенной проницаемостью эндотелия, разрушением субэндотелиального матрикса.

Провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, являющиеся важнейшими маркерами системной воспалительной реакции, также принимают активное участие в неоангиогенезе при злокачественных новообразованиях. IL-6 и TNF- $\alpha$  могут индуцировать продукцию VEGF клетками опухоли и ее микроокружения, а также индуцировать прямое высвобождение VEGF из нейтрофилов [18], источником повышенной продукции IL-6 при лимфомах являются как опухолевые В-лимфоциты, так и нормальные, неизмененные клетки [35]. Пациенты, страдающие НХЗЛ, с повышенным уровнем IL-6 и VEGF в сыворотке крови в дебюте заболевания имели худшие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентами с нормальным содержанием этих цитокинов [44, 51]; значительное снижение в сыворотке крови концентрации VEGF и IL-6 в первые недели после назначения протокола полихимиотерапии СНОР коррелирует с большей вероятностью достижения полной ремиссии [48].

На начальном этапе возникновения опухоли источником провоспалительных цитокинов служат сами опухолевые клетки, клетки ее микроокружения и привлеченные в очаг макрофаги и нейтрофилы, которые являются также мощными регуляторами опухолевого ангиогенеза. Затем, по мере того как процесс начинает носить системный характер, в процесс вовлекается вся сеть эндотелиоцитов и сами эндотелиоциты становятся источником провоспалительных цитокинов. Клетки врожденного иммунитета, такие как макрофаги и нейтрофилы, вносят значительный вклад в повышенную проницаемость сосудистого фенотипа, наблюдаемого при опухолях, в основном за счет повышения концентрации биодоступного VEGF в микроокружении. Таким образом, лейкоциты, мигрируя в очаг опухолевого роста, под влиянием микроокружения приобретают свойства, которые вынуждают их работать на благо опухоли. Повышенная проницаемость сосудистой стенки облегчает процесс дальнейшего проникновения лейкоцитов в опухолевый очаг.

В дальнейшем, по мере увеличения опухоли, происходит «прорыв» и процесс начинает носить системный характер – провоспалительные цитокины и факторы роста попадают в системный кровоток, запуская активацию эндотелия не только локально, в сосудах опухоли, но и сосудистого русла всего организма. Продуцируемые опухолью и клетками микроокружения цитокины, находящиеся в плазме в растворенном состоянии или в составе тромбоцитов и микровезикул, участвуют в формировании преметастатических ниш в органах, которые в дальнейшем становятся метастатическими очагами. Эти эффекты осуществляются путем привлечения лейкоцитов в будущие места метастазов еще до прибытия в них опухолевых клеток. Таким образом, происходит подготовка микроокружения опухоли для облегчения процесса метастатической колонизации. Эндотелий играет главную роль в этом процессе. Неповрежденная сосудистая стенка выступает в роли барьера для метастатических опухолевых клеток, и целостность эндотелия служит важным защитным механизмом против процесса метастазирования. Метастазирование является сложным и труднейшим процессом для опухолевых клеток. Не все находящиеся в циркуляции опухолевые клетки, а только небольшая их часть осядет и станет источником вторичных очагов в отдаленных органах.

Первичная опухоль содействует метастатической колонизации путем организации системного процесса, который подготавливает место для вторичных очагов, создавая так называемую преметастатическую нишу. Это осуществляется

путем секреции в кровотоки ростовых факторов (прежде всего VEGF) и провоспалительных цитокинов, которые, воздействуя на эндотелий, повышают его проницаемость и облегчают процесс прохождения макрофагов и нейтрофилов в места будущих метастазов. Системное воспаление, признаком которого служит повышение уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, является фактором, стимулирующим метастазирование. В работе L.D. Roy et al. [54] показано, что системное воспаление, вызванное аутоиммунным артритом, способствовало более раннему метастазированию и распространенности метастазов рака молочной железы, смоделированного на мышах.

Эффект метастазирования наблюдался не только в легких, но и в костном мозге, доказывая тот факт, что системное воспаление может быть общим стимулятором процесса метастазирования. Системное воспаление характеризуется тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. При системном воспалении активированные эндотелиоциты сами являются источниками провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления [17, 21, 60], включая ключевые для идентификации системной воспалительной реакции цитокины: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 и др. [3, 15, 37, 45]. Таким образом, системная воспалительная реакция с ее атрибутивным свойством в виде ЭД, а именно ее ангиогенной формы, будет способствовать прогрессированию опухоли и ее метастазированию.

Высокоспецифическим маркером ЭД является тромбомодулин – специфический мембранный белок, играющий основную роль в поддержании антикоагулянтных свойств крови. Известно, что связывание тромбина тромбомодулином усиливает специфичность тромбина по отношению к протеину С и тромбин-активируемому ингибитору фибринолиза. При этом повышается скорость их протеолитической активации почти в 3 раза, обеспечивая таким образом антикоагулянтные, антифибринолитические и противовоспалительные свойства сосудистой стенки. В норме основная часть тромбомодулина связана с мембраной эндотелиоцитов и в циркуляции определяется его незначительное количество. Растворимый тромбомодулин появляется в циркуляции в результате сшивания мембранно-связанных форм белка с поверхности эндотелиальных клеток под воздействием различных повреждающих факторов.

При патологических состояниях наблюдается умеренное, но достоверное повышение уровня тромбомодулина в плазме в 1,5–2,0 раза: при вирусных гепатитах [47], анкилозирующем спондилите [57], кардиоэмболическом ишемическом инсульте [19], ожирении [59], метаболическом синдроме у больных системной красной волчанкой [43], преэклампсии [53], сепсис-индуцированном синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания [39] и при развитии тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома взрослых [40]. Содержание тромбомодулина значительно возрастает в плазме крови пациентов после операции аортокоронарного шунтирования [11, 36]. В настоящее время стойкое повышение концентрации циркулирующего тромбомодулина во время различных патологических процессов рассматривается как важный маркер ЭД и используется для определения риска сосудистых осложнений [12, 42].

Фактор фон Виллебранда представляет собой мультимерный гликопротеин с высоким молекулярным весом, который выделяется в кровотоки только активированным эндотелием. Он играет важную роль в роли медиатора адгезии тромбоцитов к поврежденным артериальным стенкам. Впервые фактор фон Виллебранда использовался в качестве маркера ЭД В. Voneu et al. в 1975 г. [13].

D-димеры и растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) наряду с тромбомодулином и фактором фон Виллебранда также являются чувствительными маркерами гемостатической формы ЭД. Их повышенный уровень в сыворотке крови свидетельствует об активации фибринолиза, чему предшествуют тромбинемия и усиленное образование нерастворимого фибрина [6, 50]. D-димеры служат одновременно маркерами фибринообразования и фибринолитической активности. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Увеличение уровня D-димеров в крови определяется при возникновении венозных тромбозов, атеротромбозе, тромбоемболии легочной артерии, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, после обширных операций, при онкологических заболеваниях и других состояниях с повышенным образованием фибрина. В. Voneu et al. рекомендуют измерение концентрации D-димеров для мониторинга или идентификации гиперкоагуляционного статуса [14].

Таким образом, ЭД играет огромную роль в процессах роста первично возникшей опухоли, ее метастазирования и тромботических осложнений, тем самым способствуя увеличению леталь-

ности, связанной с онкологическими заболеваниями. Системные воздействия, индуцированные опухолью, являются причиной большинства случаев летальности при онкологических заболеваниях [16].

Целью исследования являлось изучение уровня маркеров ангиогенной и гемостатических форм эндотелиальной дисфункции и системной воспалительной реакции в сыворотке крови больных агрессивными и индолентными вариантами НХЗЛ в дебюте заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Городского гематологического центра г. Новосибирска обследовано 99 пациентов в возрасте 26–80 лет ( $60,71 \pm 10,63$  года), страдающих неходжкинскими В-клеточными лимфомами, среди них 54 мужчины и 45 женщин. В зависимости от степени злокачественности выделяли две группы больных: страдающих агрессивными вариантами лимфом (55 человек, что составило 55,6 % от общего числа пациентов) и индолентными вариантами лимфом (44 человека, 44,4 % от общего числа пациентов). Диагноз верифицировался данными иммуногистохимического исследования биопсированного лимфоузла, аспирата костного мозга. Согласно классификации ВОЗ (2008), к группе агрессивных вариантов лимфом были отнесены диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома III цитологического типа и мантийно-клеточная лимфома, к группе индолентных вариантов – диффузная В-мелкоклеточная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны фолликула, фолликулярная лимфома I и II цитологического типа и лимфома из клеток centroфолликулярной зоны. В группе больных агрессивными вариантами лимфом подавляющее большинство пациентов имели генерализованные стадии заболевания: I–II стадия была только у девяти человек, а III–IV – у 46 (соответственно 16,4 и 83,6 % от числа всех больных агрессивными вариантами лимфом). Среди пациентов, страдающих индолентными вариантами лимфом, три человека были с I–II стадией, а подавляющее большинство (41 человек) – с III–IV (соответственно 6,8 и 93,2 % от количества всех больных индолентными вариантами лимфом).

Кровь у больных забирали до начала курсов полихимиотерапии, на этапе диагностики заболевания. Для оценки степени выраженности системной воспалительной реакции исследовали уровень в сыворотке крови провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, а также острофазовых белков – С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. С целью анализа противовоспалительной

резистентности определяли содержание противовоспалительного цитокина IL-4. Концентрацию цитокинов измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов ИФА-Вектор Бест (Новосибирск). Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев, имеющих аналогичное гендерное и возрастное распределение.

Для выявления ангиогенной формы ЭД определяли уровень основного ангиогенного цитокина – VEGF. В качестве маркеров гемостатической формы ЭД выступали такие показатели, как содержание тромбомодулина, D-димеров и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), активность фактора Виллебранда. Активность фактора Виллебранда измеряли с помощью иммуноферментного набора для определения антигена фактора Виллебранда TECHNOZYM® vWF:Ag ELISA («Diapharma», США), результаты переводили в единицы активности из расчета 1 ЕД/мл антигена vWF:Ag = 100 % активности фактора Виллебранда. Концентрацию тромбомодулина и VEGF измеряли с использованием иммуноферментных наборов для количественного *in vitro* определения тромбомодулина («Wuhan USCN Business Co.», США, номер по каталогу E90529Hu, диапазон измерения 4,7–300 нг/мл) и VEGF («Вектор-Бест», номер по каталогу А-8784, диапазон измерений 0–2000 пг/мл). Для выявления РФМК использовали паракоагуляционный ортофенантролиновый тест, с помощью которого возможно не только качественное, но и количественное определение РФМК. Содержание фибриногена измеряли по методу Клауса, D-димеров – на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 («Siemens AG», Германия).

Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25 %; 75 %]). Для оценки различий использовали критерий Манна – Уитни, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови больных обеих групп было выше значений контрольной группы (таблица), что косвенным образом указывает на общность механизмов опухолевой прогрессии различных вариантов НХЗЛ. Концентрация IL-6 у пациентов с агрессивными лимфомами была больше, чем у лиц с индолентными

Таблица

Показатели, характеризующие ЭД у больных агрессивными и индолентными вариантами НХЗЛ

Параметр	Пациенты с НХЗЛ		Контрольная группа
	Агрессивные варианты	Индолентные варианты	
Содержание TNF- $\alpha$ , пг/мл	5,60** [3,01; 11,79]	7,26** [3,44; 16,61]	0,90 [8,53; 1,40]
Содержание IL-6, пг/мл	5,60**,# [2,92; 20,48]	3,30** [2,58; 5,32]	1,09 [0,40; 1,85]
Содержание IL-1 $\beta$ , пг/мл	2,85** [1,21; 4,27]	3,82 [2,97; 4,51]	0,43 [0,12; 0,58]
Содержание IL-4, пг/мл	0,96 [0,74; 1,30]	0,80 [0,60; 0,93]	1,00 [0,70; 1,35]
Содержание СРБ, мг/л	6,00** [3,00; 16,33]	3,00 [2,00; 4,00]	4,00 [3,25; 4,00]
Содержание фибриногена, г/л	4,40** [3,50; 5,30]	3,95 [2,73; 4,40]	3,25 [3,20; 3,50]
Содержание VEGF, пг/мл	290,70** [78,71; 544,63]	227,90** [162,00; 465,55]	26,81 [8,91; 79,60]
Содержание тромбомодулина, пг/мл	39,14**,# [22,50; 67,99]	41,62* [26,71; 47,39]	18,43 [11,06; 22,06]
Активность фактора фон Виллебранда, %	129,20**,# [102,35; 149,16]	106,25* [98,48; 114,68]	97,21 [89,93; 100,89]
Содержание D-димеров, нг/мл	444,50**,# [208,00; 683,15]	237,00** [127,50; 565,00]	128,00 [89,50; 198,00]
Содержание РФМК, мг/100 мл	5,75**,# [3,50; 10,0]	3,50* [3,50; 3,50]	3,00 [2,13; 3,50]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц контрольной группы (\* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ ) и пациентов с индолентными вариантами НХЗЛ (# – при  $p < 0,05$ , ## – при  $p < 0,01$ ).

вариантами НХЗЛ, по содержанию TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  группы достоверно не различались (см. таблицу). 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 [4]. Доказательством факта плейотропности может служить обнаруженная в нашем исследовании прямая корреляционная зависимость между концентрацией в сыворотке крови TNF- $\alpha$  и IL-6 в группе больных агрессивными лимфомами ( $r_s = 0,345$ ), TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (в группе больных агрессивными вариантами,  $r_s = 0,539$ , индолентными вариантами,  $r_s = 0,43$ ), IL-1 $\beta$  и IL-6 (в группе больных агрессивными лимфомами,  $r_s = 0,537$ ), а также между уровнем IL-1 $\beta$  и VEGF ( $r_s = 0,392$ ) в группе больных индолентными лимфомами.

Несмотря на увеличение содержания провоспалительных цитокинов, не происходило компенсаторного повышения уровня противовоспалительного цитокина IL-4 (см. таблицу), что свидетельствует и снижение противовоспалительной резистентности, и развитие цитокинового дисбаланса. У больных, страдающих агрессивными вариантами НХЗЛ, отмечалось повышение уровня в сыворотке крови исследуемых острофазовых белков (см. таблицу) – СРБ и фибриногена в срав-

нении с группой контроля. Также в этой группе больных была выявлена статистически значимая корреляция между концентрацией СРБ и цитокинов – TNF- $\alpha$  ( $r_s = 0,56$ ), IL-6 ( $r_s = 0,506$ ), IL-1 $\beta$  ( $r_s = 0,587$ ), IL-4 ( $r_s = 0,388$ ), а также между уровнем фибриногена и IL-6 ( $r_s = 0,314$ ). У больных, страдающих индолентными вариантами НХЗЛ, уровень С-реактивного белка и фибриногена достоверно не отличался от значений в группе контроля (см. таблицу).

Уровень VEGF был повышен в сыворотке крови больных обеих групп (см. таблицу), свидетельствуя о наличии ангиогенной формы ЭД, которая играет ключевую роль в процессе неоангиогенеза опухоли. При этом по величине данного показателя группы не различались, что подтверждает общность механизма неоангиогенеза как агрессивных, так и индолентных лимфом. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем VEGF и IL-6 ( $r_s = 0,385$ ), TNF- $\alpha$  ( $r_s = 0,304$ ) и IL-1 $\beta$  ( $r_s = 0,573$ ) в сыворотке крови больных агрессивными лимфомами.

Содержание тромбомодулина и активности фактора фон Виллебранда в сыворотке больных как агрессивными, так и индолентными лимфомами было выше, чем у лиц контрольной группы (см. таблицу). При сравнении групп больных агрессивными и индолентными лимфомами обнаружено статистически значимое различие величин обоих показателей. Выявлялись также

признаки тромбинемии в обеих группах больных как агрессивными, так и индолентными лимфомами – повышение концентрации D-димеров и РФМК по сравнению с группой контроля (см. таблицу). Величины обоих показателей у пациентов с агрессивными лимфомами были достоверно выше, чем у больных индолентными лимфомами. Таким образом, для пациентов характерно наличие гемостатической формы ЭД, сопровождаемой тромбинемией, более выраженной у страдающих агрессивными лимфомами.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Нами показано, что у пациентов с НХЗЛ именно ангиогенная форма ЭД была выражена наиболее ярко. Так, у больных как агрессивными, так и индолентными лимфомами был повышен уровень VEGF, локальное увеличение которого в месте расположения опухоли способствует неоангиогенезу, а возрастание в системном кровотоке указывает на активацию эндотелиальных клеток всего организма, повышение проницаемости эндотелия, что облегчает процесс проникновения лейкоцитов в места будущих метастазов с формированием премеатастических и антиметастических ниш. Также выявлена статистически значимая корреляция между содержанием VEGF и концентрацией IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в сыворотке крови больных агрессивными лимфомами. В группе больных индолентными лимфомами отмечалась достоверная корреляция между уровнем IL-1 $\beta$  и VEGF. В сыворотке крови больных как агрессивными, так и индолентными лимфомами до начала терапии отмечалось достоверное повышение содержания IL-6 в сравнении с группой контроля, наиболее выраженное у пациентов с агрессивными лимфомами. Также у пациентов вне зависимости от степени агрессивности лимфом был повышен уровень других провоспалительных цитокинов, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ .

В качестве маркеров системной воспалительной реакции нами были исследованы уровни острофазовых белков – СРБ и фибриногена. В группе больных агрессивными лимфомами величины обоих показателей были больше значений группы контроля. В ряде работ показано, что продукция СРБ гепатоцитами зависит от циркулирующего в сыворотке крови IL-6 [23, 36]. При этом увеличение содержания СРБ было характерно только для больных НХЗЛ с повышенной экспрессией гена IL-6, и это позволило предположить, что выработка СРБ была стимулирована IL-6, синтезированным опухолевыми клетками [23]. Похожие взаимоотношения обнаружены между экспрессией гена IL-6 и плазменным уровнем

фибриногена. Фибриноген продуцируется в основном гепатоцитами, его синтез зависит от IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  [38]. При этом IL-6 стимулирует продукцию фибриногена гепатоцитами более эффективно, чем другие факторы [22, 31]. Клинические данные показывают, что циркулирующий IL-6, секретируемый клетками НХЗЛ, стимулирует в гепатоцитах выработку таких острофазовых белков, как СРБ и фибриноген [35]. В нашем исследовании в группе больных агрессивными вариантами НХЗЛ выявлена статистически значимая корреляция между уровнем СРБ и исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов, а также между содержанием фибриногена и IL-6.

Несмотря на выраженность системной воспалительной реакции, содержание противовоспалительного цитокина IL-4 не отличалось от контрольных значений в обеих группах больных. Данное несоответствие между высоким уровнем провоспалительных цитокинов и низким ответом со стороны противовоспалительных цитокинов говорит о развитии цитокинового дисбаланса и о несостоятельности противовоспалительной резистентности на системном уровне, что является условием развития системного воспаления [3].

Выявленное нами повышение содержания растворимого тромбомодулина в сыворотке крови больных агрессивными формами НХЗЛ может рассматриваться как маркер гемостатической формы ЭД, выражающейся в снижении тромборезистентности эндотелия. Этот процесс является следствием воспалительной активации эндотелиоцитов и слущиванием тромбомодулина с их поверхности под влиянием провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, синтезируемых опухолью и ее микроокружением. Нами также обнаружено умеренное увеличение активности фактора фон Виллебранда в сыворотке крови больных агрессивными и индолентными лимфомами, по величине данного показателя группы не различались. Уровень D-димеров и РФМК у больных НХЗЛ был повышен, что говорит об активации фибринолиза, при этом наиболее выраженные изменения были у больных агрессивными вариантами НХЗЛ. Таким образом, повышение в сыворотке крови содержания растворимого тромбомодулина, D-димеров и РФМК и активности фактора фон Виллебранда позволяют нам говорить о наличии гемостатической формы ЭД у больных, страдающих неходжкинскими лимфомами высокой степени злокачественности. У больных индолентными лимфомами наблюдались умеренно выраженные признаки тромбинемии в виде возрастания концентрации D-димеров и РФМК и умеренно выраженное повышение активности фактора фон Виллебранда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных НХЗЛ наблюдались признаки ангиогенной и гемостатической форм ЭД, сопровождаемых проявлениями системной воспалительной реакции. Ангиогенная форма ЭД присутствовала в обеих группах больных и не зависела от степени злокачественности лимфом. Признаки системной воспалительной реакции, а также гемостатическая форма ЭД с сопутствующей тромбинемией были ярче выражены у больных агрессивными лимфомами.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов В.Н., Аристархов В.Г., Бяловский Ю.Ю., Вейс И.Е. Клиническая патофизиология. СПб.: СпецЛит, 2012. 432 с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008.
3. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 1. Общая характеристика процесса // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2012. (4). 3–14.
4. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. 2. (3). 20–35.
5. Долгов В.В., Свириц П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Триада, 2005. 227 с.
6. Папаян Л.П., Князева Е.С. D-димер в клинической практике: Пособие для врачей. М.: Инсайт полиграфика, 2002. 20 с.
7. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лаб. консилиум. 2007. (18). 31–36.
8. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / ред. Н.Н. Петрищев. СПб., 2003. 184 с.
9. Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Чомаева А.А., Кодина Т.В. Эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов. М.: ВНИИ животноводства, 2010. 182 с.
10. Alves B.E., Montalvo S.A.L., Aranha F.J.P., Lorand-Metze I., de Souza C.A., Annichino-Bizzacchi J.M., de Paula E.V. Time-course of sFlt-1 and VEGF-A release in neutropenic patients with sepsis and septic shock: a prospective study // J. Transl. Med. 2011. 9. (1). 23.
11. Arazi H.C., Doiny D.G., Torcivia R.S., Grancelli H., Waldman S.V., Nojek C., Fornari M.C., Badimon J.J. Impaired anti-platelet effect of aspirin, inflammation and platelet turnover in cardiac surgery // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2010. 10. (6). 863–867.
12. Boehme M.W., Deng Y., Raeth U., Bierhaus A., Ziegler R., Stremmel W., Nawroth P.P. Release of thrombomodulin from endothelial cells by concerted action of TNF-alpha and neutrophils: *in vivo* and *in vitro* studies // Immunology. 1996. 87. (1). 134–140.
13. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. Factor-VIII complex and endothelial damage // Lancet. 1975. 305. (7922). 1430.
14. Boneu B., Bes G., Pelzer H., Sie P., Boccalon H. D-Dimers, thrombin antithrombin III complexes and prothrombin fragments 1+2: diagnostic value in clinically suspected deep vein thrombosis // Thromb. Haemost. 1991. 65. (1). 28–31.
15. Brown Z., Gerritsen M.E., Carley W.W., Strieter R.M., Kunkel S.L., Westwick J. Chemokine gene expression and secretion by cytokine-activated human microvascular endothelial cells. Differential regulation of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in response to interferon-gamma // Am. J. Pathol. 1994. 145. (4). 913–921.
16. Cedervall J., Dimberg A., Olsson A.K. Tumor-induced local and systemic impact on blood vessel function // Mediators Inflamm. 2015. 2015. 1–8.
17. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S., Wick T.M., Konkle B.A., Schwartz B.S., Barnathan E.S., McCrae K.R., Hug B.A., Schmidt A.M., Stern D.M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. 1998. 91. (10). 3527–3561.
18. Cohen T., Nahari D., Cerem L.W., Neufeld G., Levi B.-Z. Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor // J. Biol. Chem. 1996. 271. (2). 736–741.
19. Dharmasaroja P., Dharmasaroja P.A., Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2012. 18. (3). 289–293.
20. Dirx A.E.M., oude Egbrink M.G.A., Wagstaff J., Griffioen A.W. Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis // J. Leukocyte Biol. 2006. 80. (6). 1183–1196.
21. Dormond O., Bezzi M., Mariotti A., Ruegg C. Prostaglandin E2 promotes integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3-dependent endothelial cell adhesion, Rac-activation, and spreading through cAMP/PKA-dependent signaling // J. Biol. Chem. 2002. 277. (48). 45838–45846.
22. Duvoix A., Dickens J., Haq I., Mannino D., Miller B., Tal-Singer R., Lomas D.A. Blood fibrinogen



- as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2013. 68. (7). 670–676.
23. *Emilie D., Wijdenes J., Gisselbrecht C., Jarrousse B., Billaud E., Blay J.Y., Gabarre J., Gaillard J.P., Brochier J., Raphael M.* Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: effect on lymphoma growth and on B clinical symptoms // *Blood*. 1994. 84. (8). 2472–2479.
24. *Erdman L.K., Dhabangi A., Musoke C., Conroy A.L., Hawkes M., Higgins S., Rajwans N., Wolofsky K.T., Streiner D.L., Liles W.C., Cserti-Gazdewich C.M., Kain K.C.* Combinations of host biomarkers predict mortality among Ugandan children with severe malaria: A retrospective case-control study // *PLoS One*. 2011. 6. (2). e17440.
25. *Ferrara N.* Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: Therapeutic implications // *Semin. Oncol.* 2002. 29. (6). 10–14.
26. *Ferrara N., Davis-Smyth T.* The biology of vascular endothelial growth factor // *Endocr. Rev.* 1997. 18. (1). 4–25.
27. *Ferrara N., Keyt B.* Vascular endothelial growth factor: Basic biology and clinical implications // *EXS*. 1997. 79. 209–232.
28. *Fischer C., Jonckx B., Mazzone M., Zaccigna S., Loges S., Pattarini L., Chorianopoulos E., Liesenborghs L., Koch M., de Mol M., Autiero M., Wyns S., Plaisance S., Moons L., van Rooijen N., Giacca M., Stassen J.-M., Dewerchin M., Collen D., Carmeliet P.* Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels // *Cell*. 2007. 131. (3). 463–475.
29. *Folkman J.* Angiogenesis // *Annu. Rev. Med.* 2006. 57. (1). 1–18.
30. *Foss H.-d., Araujo I., Demel G., Klotzbach H., Hummel M., Stein H.* Expression of vascular endothelial growth factor in lymphomas and Castleman's disease // *J. Pathol.* 1997. 183. (1). 44–50.
31. *Gabay C., Kushner I.* Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N. Engl. J. Med.* 1999. 340. (6). 448–454.
32. *Gerber H.-P., Ferrara N.* The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2002. 81. (1). 20–31.
33. *Hwa C., Aird W.C.* The history of the capillary wall: doctors, discoveries, and debates // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. 293. (5). H2667–H2679.
34. *Kadowaki I., Ichinohasama R., Harigae H., Ishizawa K., Okitsu Y., Kameoka J., Sasaki T.* Accelerated lymphangiogenesis in malignant lymphoma: possible role of VEGF-A and VEGF-C // *Br. J. Haematol.* 2005. 130. (6). 869–877.
35. *Kato H., Kinoshita T., Suzuki S., Nagasaka T., Hatano S., Murate T., Saito H., Hotta T.* Production and effects of interleukin-6 and other cytokines in patients with non-Hodgkin's lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. 1998. 29. (1-2). 71–79.
36. *Klein B., Wijdenes J., Zhang X.G., Jourdan M., Boiron J.M., Brochier J., Liautard J., Merlin M., Clement C., Morel-Fournier B.* Murine anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for a patient with plasma cell leukemia // *Blood*. 1991. 78. (5). 1198–1204.
37. *Kokame K., Zheng X., Sadler J.E.* Activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor requires epidermal growth factor-like domain 3 of thrombomodulin and is inhibited competitively by protein C // *J. Biol. Chem.* 1998. 273. (20). 12135–12139.
38. *Krishnaswamy G., Kelley J., Yerra L., Smith J.K., Chi D.S.* Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease // *J. Interferon Cytokine Res.* 1999. 19. (2). 91–104.
39. *Kuby J.* Role of cytokines in the inflammatory response. Immunology, 2<sup>nd</sup> edition / Ed. J. Kuby. N.Y.: W.H. Freeman and Company, 1994. 313–315.
40. *Lin S.-M., Wang Y.-M., Lin H.-C., Lee K.-Y., Huang C.-D., Liu C.-Y., Wang C.-H., Kuo H.-P.* Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis // *Crit. Care Med.* 2008. 36. (3). 683–689.
41. *Liu Z.H., Wei R., Wu Y.P., Lisman T., Wang Z.X., Han J.J., Ren D.L., Chen B., Xia Z.L., Zhu Z., Zhang Y., Cui X., Hu H.T., de Groot P.G., Xu W.B.* Elevated plasma tissue-type plasminogen activator (t-PA) and soluble thrombomodulin in patients suffering from severe acute respiratory syndrome (SARS) as a possible index for prognosis and treatment strategy // *Biomed. Environ. Sci.* 2005. 18. (4). 260–264.
42. *Maroeska te Loo D., Bosma N., van Hinsbergh V., Span P., de Waal R., Clarijs R., Sweep C., Monnens L., van den Heuvel L.* Elevated levels of vascular endothelial growth factor in serum of patients with D+ HUS // *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19. (7). 754–760.
43. *Martin F.A., Murphy R.P., Cummins P.M.* Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. 304. (12). H1585–H1597.
44. *Mok C.C., Poon W.L., Lai J.P.S., Wong C.K., Chiu S.M., Lun S.W.M., Ko G.T.C., Lam C.W.K., Lam C.S.* Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus // *Scand. J. Rheumatol.* 2010. 39. (1). 42–49.
45. *Niitsu N., Okamoto M., Nakamine H., Yoshino T., Tamaru J.-I., Nakamura S., Higashihara M., Hirano M.* Simultaneous elevation of the serum concentrations of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 as independent predictors of prognosis in aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *Eur. J. Haematol.* 2002. 68. (2). 91–100.

46. Nilsen E.M., Johansen F.E., Jahnsen F.L., Lundin K.E.A., Scholz T., Brandtzaeg P., Haraldsen G. Cytokine profiles of cultured microvascular endothelial cells from the human intestine // *Gut*. 1998. 42. (5). 635–642.
47. Page A.V., Liles W.C. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases // *Virulence*. 2013. 4. (6). 507–516.
48. Pawlak K., Mysliwiec M., Pawlak D. Hepatitis C virus seropositivity and TNF superfamily receptors: sCD40, sFas – the new putative determinants of endothelial dysfunction in haemodialysis patients // *Thromb. Res*. 2010. 126. (5). 393–398.
49. Pedersen L.M., Jurgensen G.W., Johnsen H.E. Serum levels of inflammatory cytokines at diagnosis correlate to the bcl-6 and CD10 defined germinal centre (GC) phenotype and bcl-2 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Br. J. Haematol*. 2005. 128. (6). 813–819.
50. Perez-Atayde A.R., Sallan S.E., Tedrow U., Connors S., Allred E., Folkman J. Spectrum of tumor angiogenesis in the bone marrow of children with acute lymphoblastic leukemia // *Am. J. Pathol*. 1997. 150. (3). 815–821.
51. Righini M., Perrier A., de Moerloose P., Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later // *J. Thromb. Haemost*. 2008. 6. (7). 1059–1071.
52. Riihijarvi S., Nurmi H., Holte H., Bjorkholm M., Fluge O., Pedersen L.M., Rydstrom K., Jerkeman M., Eriksson M., Leppa S. High serum vascular endothelial growth factor level is an adverse prognostic factor for high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients treated with dose-dense chemoimmunotherapy // *Eur. J. Haematol*. 2012. 89. (5). 395–402.
53. Robinson C.J., Stringer S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors // *J. Cell Sci*. 2001. 114. (Pt. 5). 853–865.
54. Rousseau A., Favier R., van Dreden P. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: New and useful markers for pre-eclampsia? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2009. 146. (1). 46–49.
55. Roy L.D., Ghosh S., Pathangey L.B., Tinder T.L., Gruber H.E., Mukherjee P. Collagen induced arthritis increases secondary metastasis in MMTV-PyV MT mouse model of mammary cancer // *BMC Cancer*. 2011. 11. (1).
56. Sathupan P., Khongphattanayothin A., Srisai J., Srikaew K., Poovorawan Y. The role of vascular endothelial growth factor leading to vascular leakage in children with dengue virus infection // *Ann. Trop. Paediatr*. 2007. 27. (3). 179–184.
57. Shapiro N.I., Yano K., Okada H., Fischer C., Howell M., Spokes K.C., Ngo L., Angus D.C., Aird W.C. A prospective, observational study of soluble FLT-1 and vascular endothelial growth factor in sepsis // *Shock*. 2008. 29. (4). 452–457.
58. Taylan A., Sari I., Kozaci D.L., Yildiz Y., Bilge S., Coker I., Maltas S., Gunay N., Akkoc N. Evaluation of various endothelial biomarkers in ankylosing spondylitis // *Clin. Rheumatol*. 2011. 31. (1). 23–28.
59. Triggler C.R., Ding H. A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS // *J. Am. Soc. Hypertens*. 2010. 4. (3). 102–115.
60. Urban M., Wojtkielewicz K., Glowinska B., Peczynska J. Soluble thrombomodulin – a molecular marker of endothelial cell injury in children and adolescents with obesity // *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2005. 11. (2). 73–77.
61. Walker T.S., Brown J.S., Hoover C.S., Morgan D.A. Endothelial Prostaglandin Secretion: Effects of Typhus Rickettsiae // *J. Infect. Dis*. 1990. 162. (5). 1136–1136.
62. Zhao W.-L., Mourah S., Mounier N., Leboeuf C., Daneshpouy M.E., Legres L., Meignin V., Oksenhendler E., Maignin C.L., Calvo F., Briere J., Gisselbrecht C., Janin A. Vascular endothelial growth factor-A is expressed both on lymphoma cells and endothelial cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related to lymphoma progression // *Lab. Invest*. 2004. 84. (11). 1512–1519.

## THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A PART OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATHOGENESIS OF AGGRESSIVE AND INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Olga Borisovna SEREGINA<sup>1</sup>, Tatyana Nikolaevna BABAEVA<sup>1,2</sup>, Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Medical State University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup>Novosibirsk Clinical Hospital № 2  
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21

---

**Objective.** To study of manifestation of angiogenic and hemostatic forms of endothelial dysfunction and systemic inflammatory response in patients with non-Hodgkin's lymphomas at the onset of disease. **Material and methods.** A total of 99 patients were enrolled in this study, including 55 patients with aggressive variants and 44 patients with indolent variants. The average age was 60.71±10.63 years. The serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) was measured as a marker of angiogenic form of endothelial dysfunction, the serum levels of thrombomodulin, D-dimers, soluble fibrin-monomer complex (SFMC) and level of Willebrand factor activity were used for evaluation of hemostatic form of endothelial dysfunction. To assess the degree of systemic inflammation response the serum levels of proinflammatory cytokines – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 were measured, as well as serum level of acute phase proteins – C-reactive protein (CRP), fibrinogen. The serum level of IL-4 was used to evaluate antiinflammation resistance. **Results and discussion.** Proinflammatory cytokine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6) content was higher in both studied groups compare to the control group. Serum concentration of anti-inflammatory cytokine IL-4 in studied groups did not differ from the level in the controls group. CRP and fibrinogen serum content was increased only in group of patients with aggressive variants. There was a significant correlation between the level of CRP and proinflammatory cytokines in aggressive lymphoma group. Serum content of VEGF, thrombomodulin, D-dimers, SFMC and Willebrand factor activity were increased in both studied group in comparison with the control group. Concentration of thrombomodulin, D-dimers, SFMC and Willebrand factor activity was higher in patients with aggressive than in patients with indolent lymphomas. **Conclusion.** The signs of angiogenic and hemostatic forms of endothelial dysfunction in patients with aggressive and indolent variants of non-Hodgkin's lymphoma were detected, as well as manifestation of systemic inflammatory response and attenuation of anti-inflammatory resistance with development of cytokines imbalance with proinflammatory cytokines predominance. The manifestations of systemic inflammatory response and hemostatic type of endothelial dysfunction with activation of coagulation were displayed more prominently in the aggressive lymphoma group.

---

**Key words:** types of endothelial dysfunction, systemic inflammatory response, non-Hodgkin's lymphomas, cytokines imbalance, anti-inflammatory resistance.

*Seregina O.B.* – assistant professor of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: alepu@yandex.ru

*Babaeva T.N.* – candidate of medical sciences, assistant professor of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: babaeva\_tatyana@inbox.ru

*Pospelova T.I.* – doctor of medical sciences, professor, vice rector on scientific work, head of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post\_gem@mail.ru