

Получена: 30 сентября 2018 / Принята: 21 октября 2018 / Опубликовано online: 31 декабря 2018

УДК 616.839:616.37

## ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Саяхат Т. Олжаев**

**Алматинский региональный онкологический диспансер, г. Алматы, Республика Казахстан.**

### Резюме

Предметом исследования являются функциональные показатели сосудистого эндотелия у больных раком головки поджелудочной железы.

**Цель исследования.** Определение результатов коррекции нарушений функции сосудистого эндотелия у больных раком головки поджелудочной железы после оперативного вмешательства.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: проспективное рандомизированное клиническое исследование. Обследованы 95 больных раком головки поджелудочной железы (Т3N0M0 (2a), T1-3N1M0 (2b) или T4N1M0), в том числе 52 мужчины и 43 женщины, средний возраст по группе  $61,7 \pm 2,1$  года. Для коррекции состояния сосудистого эндотелия у 44 больных использован L-аргинин per os в суточной дозе 3-6 г в зависимости от массы тела больного и препарат из группы ингибиторов АПФ (эналаприла малеат) по 5 мг в сутки однократно. В группу сравнения включен 51 больной.

Осуществлено определение содержания в крови циркулирующих (сшущенных) эндотелиоцитов; содержания в крови фактора Виллебранда; эндотелийзависимой вазодилатации в доплер-эхокардиографической пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Статистические методы – анализ значимости различий по Манну-Уитни, в динамике – по Вилкоксоу.

**Основные результаты.** У обследованных больных были выявлены нарушения состояния сосудистого эндотелия, выражающиеся в повышении содержания циркулирующих эндотелиоцитов в крови, концентрации фактора Виллебранда и снижении показателя эндотелийзависимой вазодилатации. После оперативного вмешательства наблюдалось значимое увеличение степени нарушений. Выявлено протективное влияние проводимой в периоперационном периоде медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции на степень повреждения эндотелия и его функциональные показатели. В частности определялось значимое снижение содержания циркулирующих эндотелиоцитов и повышение степени эндотелийзависимой вазодилатации.

**Заключение.** У больных раком головки поджелудочной железы наблюдается системная реакция эндотелия на новообразование и оперативное лечение, выражающаяся развитием эндотелиальной дисфункции. Применение сочетания L-аргинина и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в периоперационном периоде позволяет снизить степень эндотелиальной дисфункции у больных раком головки поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы; эндотелиальная дисфункция; L-аргинин; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

### Summary

## PROSPECTS FOR CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

**Sayakhat T. Olzhayev**

**Almaty Regional Oncological Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan**

The subject of the research is the functional indicators of the vascular endothelium in patients with pancreatic cancer.

**Purpose of the study.** Determining the results of the correction of disorders of the vascular endothelium in patients with pancreatic cancer after surgery.

**Materials and methods.** Study design: A prospective, randomized clinical trial. 95 patients with pancreatic head cancer (T3N0M0 (2a), T1-3N1M0 (2b) or T4N1M0) were examined, including 52 men and 43 women, the average age in the group was  $61.7 \pm 2.1$  years. For the correction of the state of the vascular endothelium in 44 patients, L-arginine per os was used in a daily dose of 3-6 g, depending on the patient's body weight, and a drug from the group of ACE inhibitors (enalapril maleate) 5 mg per day once. The comparison group included 51 patients.

The determination of circulating (desquamated) endotheliocytes in the blood has been carried out; blood levels of von Willebrand factor; endothelium-dependent vasodilation in a Doppler echocardiographic test with reactive hyperemia on the brachial artery. Statistical methods - an analysis of the significance of differences according to Mann-Whitney, in dynamics - according to Wilcoxon.

**Main results.** In the examined patients, violations of the state of the vascular endothelium were revealed, which are reflected in an increase in the content of circulating endotheliocytes in the blood, the concentration of von Willebrand factor and a decrease in the endothelium-dependent vasodilation rate. After surgery, a significant increase in the degree of impairment was observed. A protective effect of endothelial dysfunction medical correction in the perioperative period on the degree of endothelial damage and its functional parameters was revealed. In particular, a significant decrease in the content of circulating endotheliocytes and an increase in the degree of endothelium-dependent vasodilation were determined.

**Conclusion.** In patients with pancreatic cancer, a systemic response of the endothelium to the neoplasm and surgical treatment, expressed by the development of endothelial dysfunction, is observed. The use of a combination of L-arginine and an angiotensin-converting enzyme inhibitor in the perioperative period can reduce the degree of endothelial dysfunction in patients with pancreatic cancer.

**Key words:** *pancreatic cancer; endothelial dysfunction; L-arginine; angiotensin converting enzyme inhibitor.*

Түйіндеме

## ҰЙҚЫ БЕЗІ БАСЫНЫҢ ОБЫРЫМЕН НАУҚАСТАРДАҒЫ ЭНДОТЕЛИАЛДЫ ДИСФУНКЦИЯНЫ ТҮЗЕТУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

**Саяхат Т. Олжаев**

**Алматы қ., өңірлік онкологиялық диспансер, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

Ұйқы безі басының обырымен ауыратын науқастардағы тамыр эндотелиясының қызметтік көрсеткіштері зерттеу мәні болып табылады.

**Зерттеу мақсаты.** Шұғыл араласулардан кейінгі ұйқы безі басының обырымен ауыратын науқастардағы тамыр эндотелиясының қызметтік бұзылыстарын түзету нәтижелерін анықтау.

**Материалдары мен әдістері.** Зерттеу дизайны: проспективті рандомизирленген клиникалық зерттеу. 95 ұйқы безі басының обырымен ауыратын науқастар тексерілді (Т3N0M0 (2a), Т1-3N1M0 (2b) немесе Т4N1M0), соның ішінде 52 еркек және 43 әйел, топ бойынша орташа жасы  $61,7 \pm 2,1$  жыл. 44 науқаста тамыр эндотелиясының жағдайын түзету үшін L-аргинин *per os* қолданылды тәуліктік дозасында 3-6 г науқас дене салмағына байланысты және ингибиторлар тобынан препарат АПФ (эналаприл малеат) 5 мг тәулігіне бір реттік. Салыстыру тобына 51 науқас енгізілген.

Қандағы айналып жүретін (түлеген) эндотелиоциттердің құрамын анықтауды жүргізеді; қандағы Виллебранд факторының құрамы; эндотелиге тәуелді вазодилатация доплер-эхокардиографиялық сынақта иық артериясындағы реактивті гиперемиямен. Статистикалық әдістері – Манна-Уитни бойынша айырмашылықтар маңыздылығын талдау, динамикада – Вилкоксон бойынша.

**Негізгі нәтижелер.** Тексерілген науқастарда тамыр эндотелиясының жағдайының бұзылыстары анықталды, қандағы айналып жүретін эндотелиоциттер құрамының артуы, Виллебрандтің концентрация факторы және эндотелиге тәуелді вазодилатация көрсеткіштерінің төмендеуі анықталды. Шұғыл араласулардан кейін бұзылыстар деңгейінің маңызды артуы бақыланды. Эндотелияның және оның қызметтік көрсеткіштерінің зақымдануы дәрежесіне эндотелиалды дисфункцияның медикаментоздық түзету операциядан бұрынғы мерзімінде өткізілетін протективті әсері анықталды. Атап айтқанда айналып жүретін эндотелиоциттер құрамының маңызды төмендеуі және эндотелиге тәуелді вазодилатация эндотелиге тәуелді вазодилатация деңгейінің артуы анықталды.

**Қорытынды.** Ұйқы безі басының обырымен ауыратын науқастарда жаңа пайда болуға және шұғыл араласуға эндотелияның жүйелік реакциясы байқалады, ол эндотелиалды дисфункцияның дамуымен анықталады. L-аргининнің және ингибитордың ангиотензиннің тіркесуі қолдану - операциядан бұрынғы мерзімінде ферментке айналуы ұйқы безі басының обырымен ауыратын науқастарда эндотелиалды дисфункцияның дәрежесін төмендетуге мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** *Ұйқы безінің обыры; эндотелиалды дисфункция; L-аргинин; ангиотензинге айналушы ферменттің ингибиторы.*

### Библиографическая ссылка:

Олжаев С.Т. Перспективы коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком головки поджелудочной железы // Наука и Здоровье. 2018. 6 (Т.20). С. 108-113.

Olzhayev S.T. Prospects for correction of endothelial dysfunction in patients with pancreatic cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 6, pp. 108-113.

Олжаев С.Т. Ұйқы безі басының обырымен науқастардағы эндотелиалды дисфункцияны түзету перспективалары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 6 (Т.20). Б. 108-113.

Функция сосудистого эндотелия в настоящее время считается одним из важнейших показателей состояния организма человека [20,28]. Ее нарушения определенно предполагают как наличие предшествующих патологических изменений, так и возможность развития негативных реакций со стороны макро- и микроциркуляции [23]. Существенной представляется роль сосудистого эндотелия у больных злокачественными новообразованиями. Достаточно указать на ряд исследований, результаты которых свидетельствуют о ключевой роли эндотелия в

процессе роста солидных опухолей [14]. Однако влияние эндотелиальной дисфункции на клиническое течение новообразования не может исчерпываться ролью эндотелиальных ростовых факторов. Сама по себе степень кровоснабжения тканей, окружающих опухоль, возможности прямого и опосредованного действия эндотелия на состояние иммунной системы, в особенности в ситуациях, связанных с хирургическими вмешательствами и другими лечебными воздействиями на новообразование, определяет риск неблагоприятных непосредственных и отдаленных исходов [27]. Очень

важным также оказывается возможность целенаправленного влияния на состояние сосудистого эндотелия с целью предотвращения неблагоприятных клинических результатов [18]. Для осуществления вмешательств необходимы сведения о степени и роли эндотелиальной дисфункции у больных с различными новообразованиями и в разных клинических ситуациях и оценка прямых результатов ее коррекции.

**Цель исследования:** определение результатов коррекции нарушений функции сосудистого эндотелия у больных раком головки поджелудочной железы после оперативного вмешательства.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: проспективное рандомизированное клиническое исследование.

Обследование, лечение и последующее наблюдение больных в стационарных и амбулаторных условиях проводилось на клинических базах Алматинского областного онкологического диспансера, Национального центра хирургии Министерства здравоохранения РК (г.Алматы) и Регионального онкологического диспансера г. Семей в течение 2008-2016 гг.

Обследованы 95 больных раком головки поджелудочной железы (РГПЖ), в том числе 52 – 54,7% мужчин и 43 женщины – 45,3%, средний возраст по группе 61,7±2,1 года.

**Критерии включения в исследование:** возраст от 40 до 75 лет; наличие РГПЖ II-III клин. стадии (Т3N0M0 (2a), T1-3N1M0 (2b) или T4N1M0) при первичном обследовании; осуществление радикального хирургического лечения; наличие информированного согласия пациентов на проведение лечения, а также на анонимное использование полученных данных.

**Критерии исключения:** отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе; наличие сопутствующих тяжелых соматических, системных заболеваний.

Все пациенты были распределены на группы – основную и сравнения. Распределение осуществлялось по случайному признаку (календарный день проведения оперативного вмешательства, причем назначение этого

срока не зависело от исследователя). В основную группу вошли 44 больных, в группу сравнения – 51 больной. Соотношения числа мужчин и женщин и возрастные показатели в группах не имели значимых различий.

При распределении в основную группу были включены 45,5% больных со II клин. стадией, в группу сравнения – 49,0%, что также не дает значимых различий между группами ( $p>0,05$ ).

В контрольную группу для определения нормативных показателей эндотелиальной функции включены 40 клинически здоровых лиц, добровольцев, адекватных пациентам по возрастному составу (27 мужчин и 13 женщин, средний возраст 60,3±1,4 года).

Определяли содержание слущенных (циркулирующих) эндотелиоцитов в крови по Hladovec J. [17]; содержание фактора Виллебранда в сыворотке крови [6]; для определения степени эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили доплер-эхокардиографическую пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии по принципу методики D. Celermajer [9].

Для коррекции состояния сосудистого эндотелия использован L-аргинин рег ос в суточной дозе 3-6 г в зависимости от массы тела больного и препарат из группы ингибиторов АПФ (эналаприла малеат) по 5 мг в сутки однократно.

При анализе данных использованы непараметрические методы – в независимых выборках – по критерию Манна-Уитни, в динамике наблюдения – по критерию Вилкоксона. Численные величины представлены в виде медианы (Me), 25- и 75-перцентиля.

В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали  $p<0,05$ .

Тема исследования утверждена Этическим комитетом Протокол №25 от 21.02.2008 г.

**Результаты исследования**

Данные о состоянии сосудистого эндотелия в динамике наблюдения представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

**Динамика показателей состояния сосудистого эндотелия у больных группы сравнения.**

Показатель	ЦЭ, на 10 <sup>3</sup> тромбоц.			ФВ, %			ЭЗВД, %		
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	П25	Me	П75
Контрольная группа	1,9	2,2	2,5	43,6	51,7	62,8	14,0	18,6	23,0
Больные до операции	6,5	8,2	9,9	72,5	83,9	97,1	9,7	13,3	15,5
P		<0,01			<0,05			<0,05	
После операции (1 сутки)	9,8	12,9	15,0	103,4	119,6	136,5	7,2	9,6	11,0
P		<0,01			<0,01			<0,01	
P <sub>1-2</sub>		<0,05			<0,05			<0,05	
3 суток	11,9	16,5	21,3	108,7	125,2	140,8	4,8	9,0	10,7
P		<0,01			<0,01			<0,01	
P <sub>1-3</sub>		<0,05			<0,05			<0,05	
P <sub>2-3</sub>		<0,05			>0,05			>0,05	
7 суток	10,6	13,0	16,6	97,9	108,5	122,3	6,6	10,4	12,3
P		<0,01			<0,01			<0,05	
P <sub>1-4</sub>		<0,05			>0,05			<0,05	
P <sub>2-4</sub>		<0,05			>0,05			>0,05	
P <sub>3-4</sub>		>0,05			>0,05			>0,05	

Примечание: P – показатель статистической значимости различий с контрольной группой;  
 P<sub>n-n</sub> – показатели статистической значимости различий в группе больных в динамике

Видно, что у обследованных наблюдались существенные отклонения со стороны функциональной способности сосудистого эндотелия на фоне его системного повреждения.

Число ЦЭ резко превышало показатель контрольной группы в исходе (3,41 раза), наиболее высоким было на 3-и сутки после операции (4,82 раза), а на 7-е сутки снизилось (3,09 раза,  $p < 0,01$  во всех случаях). Уровень ФВ при обследовании до операции был относительно повышен (1,63 раза), наиболее высоким оказался на 1

сутки (1,92) и далее также имел динамику к снижению. На 7 сутки различия с контролем составили 1,36 раза ( $p < 0,05$  во всех случаях). В отличие от группы сравнения, уровень ЭЗВД не имел тенденции к снижению в послеоперационном периоде, напротив, различия показателя с контролем через 7 суток были меньше, чем в исходном периоде исследования. Наиболее значимые различия по данному показателю были зарегистрированы на 1 сутки после операции (1,42 раза,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2.

**Динамика показателей состояния сосудистого эндотелия у больных основной группы.**

Показатель	ЦЭ, на 10 <sup>3</sup> тромбоц.				ФВ, %				ЭЗВД, %			
	П25	Ме	П75	Р <sub>о-с</sub>	П25	Ме	П75	Р <sub>о-с</sub>	П25	Ме	П75	Р <sub>о-с</sub>
Контрольная группа	1,9	2,2	2,5	-	43,6	51,7	62,8	-	14,0	18,6	23,0	-
Больные до операции (1)	5,8	7,5	9,3	>0,05	73,8	84,4	97,5	>0,05	10,2	13,7	16,2	>0,05
Р		<0,01				<0,05				<0,05		
После операции (1 сутки)	8,8	10,1	12,4	<0,05	82,6	99,3	113,7	>0,05	9,7	13,1	15,8	>0,05
Р		<0,01				<0,01				<0,05		
Р <sub>1-2</sub>		<0,05				>0,05				>0,05		
3 суток	8,8	10,6	13,0	<0,05	83,0	97,5	113,3	<0,05	10,5	14,0	16,6	<0,05
Р		<0,01				<0,01				<0,05		
Р <sub>1-3</sub>		<0,05				>0,05				>0,05		
Р <sub>2-3</sub>		>0,05				>0,05				>0,05		
7 суток	5,1	6,8	8,2	<0,05	59,9	70,3	84,1	<0,05	11,4	14,8	17,3	<0,05
Р		<0,01				<0,05				<0,05		
Р <sub>1-4</sub>		>0,05				>0,05				>0,05		
Р <sub>2-4</sub>		<0,05				<0,05				>0,05		
Р <sub>3-4</sub>		<0,05				<0,05				>0,05		

*Примечание: Р – показатель статистической значимости различий с контрольной группой;  
 Р<sub>п-п</sub> – показатели статистической значимости различий в одной группе больных в динамике;  
 Р<sub>о-с</sub> - значимость различий между основной группой и группой сравнения*

Между группами пациентов различия содержания ЦЭ в крови наблюдались с 1 суток после оперативного вмешательства. В этот срок различия оказались значимыми (1,28 раза,  $p < 0,05$ ), на 3 сутки возросли до 1,56 ( $p < 0,05$ ), а на 7 сутки – до 1,91 раза ( $p < 0,01$ ). Нами было выявлено протективное влияние проводимой в периоперационном периоде медикаментозной коррекции на степень повреждения эндотелия.

Аналогично, содержание в крови ФВ не имело существенных различий между основной и контрольной группами. Через 1 сутки после операции было зарегистрировано превышение показателя в группе сравнения (1,21,  $p < 0,05$ ). На 3 сутки уровень различий между группами больных оставался адекватным предшествующему (1,28 раза,  $p < 0,05$ ), а на 7 сутки возрос до 1,54 ( $p < 0,05$ ) за счет более быстрой динамики к компенсации в основной группе.

Уровень ЭЗВД при первичном исследовании не имел статистически значимых различий между группами. Через 1 сутки после операции было зарегистрировано увеличение степени разницы, которая составила 1,36 раза ( $p < 0,05$ ). На 3-и сутки различия между группами были максимальными и достигали 1,55 раза ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось относительное уменьшение разницы между группами больных раком головки поджелудочной железы к 7-м суткам, но она оставалась значимой (1,42 раза,  $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.**

Влияние опухоли на сосудистый эндотелий относится к системным механизмам канцерогенеза. Гипоксемическая гипоксия ткани оказывается пусковым фактором активации механизмов новообразования сосудов в тканях опухоли, т.е. неоваскуляризации [24]. Однако данными изменениями не исчерпывается взаимодействие эндотелия и опухоли. Увеличение степени влияния новообразования на сосудистую стенку приводит к системной эндотелиальной дисфункции [21]. Ее развитие ассоциировано с высоким риском осложнений при оперативном лечении, а также тромбозов [25].

Системная реакция эндотелия потенцирует выработку факторов, стимулирующих неопластический ангиогенез в опухоли [7, 12].

Повреждение сосудистой стенки наряду с активацией агрегации увеличивает риск гематогенного метастазирования [13, 16].

В то же время, имеется большой объем научной информации, свидетельствующей об участии оксида азота – основного эндотелиального вазодилатирующего фактора – в канцерогенезе [1, 11, 22]. Ключевыми компонентами данного влияния считают участие NO и NOS в образовании активных форм кислорода, индукцию фактора роста и неопластического ангиогенеза, подавление апоптоза (рисунок 1).



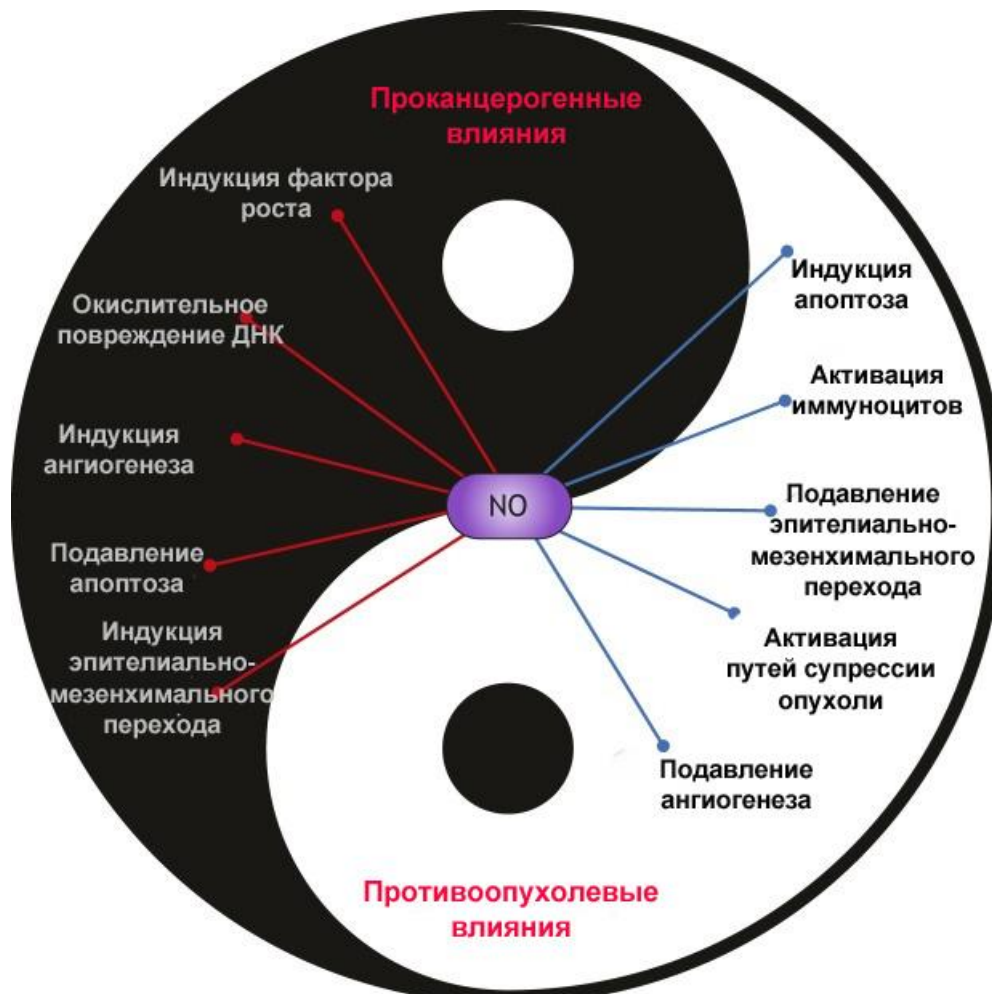


Рисунок 1. Основные проканцерогенные и противоопухолевые эффекты NO (по [19] в переводе автора).

Однако большинство этих факторов зависит от содержания NO в биологических субстанциях. Рядом исследований показано, что при достаточно высоком уровне NO большинство негативных эффектов его в отношении новообразования обращаются в противоопухолевые [5,10].

В нашей работе основной акцент был сделан на аспекты оперативного лечения больных с РГПЖ. В преоперационном периоде были выявлены вполне ожидаемые показатели, свидетельствующие о нарушении всего комплекса эндотелиальных функций и повреждении сосудистой стенки, о чем свидетельствует резкое увеличение числа ЦЭ. Мы полагаем, что эти изменения связаны не только с сосудами, обеспечивающими кровоснабжение опухоли. Известно, что все элементы эндотелия находятся в постоянном взаимодействии друг с другом, опосредованным гуморальными факторами [4,15]. Более того, выраженная эндотелиальная дисфункция именно в зоне удаляемой опухоли также может служить фактором операционного риска [8].

До настоящего времени остаются малоизученными вопросы протекции эндотелия при различных негативных воздействиях и коррекции его дисфункции. Наиболее распространенным подходом остается применение доноров NO-группы и препаратов, обладающих плеотропным противовоспалительным эффектом.

В нашей работе был использован L-аргинин и ингибиторы АПФ, назначаемые по показаниям. В настоящее время имеются результаты отдельных исследований, свидетельствующие о наличии негативного влияния активности NO-синтазы на возникновение и прогрессирование онкологического процесса [26]. В то же время, существуют и диаметрально противоположные мнения, предполагающие противоопухолевую активность синглетного кислорода и стимуляцию его образования при увеличении концентрации эндогенного оксида азота [2,3].

Следует учитывать также тот факт, что у всех пациентов проводилось радикальное оперативное лечение, прерывающее прогрессирование солидной опухоли и в большинстве случаев – онкологического процесса.

Хотя трудно категорически высказаться в плане тонких биохимических механизмов использованного нами подхода у больных злокачественными новообразованиями, а также определить непосредственные эффекты в отношении клеточного метаболизма эндотелиоцитов, что является, на наш взгляд, основным недостатком проведенного исследования, имеются данные об улучшении комплекса показателей эндотелиальной функции, значимых для предотвращения послеоперационных осложнений.

**Выводы.**

1. У больных раком головки поджелудочной железы наблюдается системная реакция эндотелия на новообразование и оперативное лечение, выражающаяся развитием эндотелиальной дисфункции.

2. Применение сочетания L-аргинина и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в периоперационном периоде позволяет снизить степень эндотелиальной дисфункции у больных раком головки поджелудочной железы.

**Литература:**

1. Basudhar D., Somasundaram V., de Oliveira G.A. et al. Nitric Oxide Synthase-2-Derived Nitric Oxide Drives Multiple Pathways of Breast Cancer Progression // *Antioxid Redox Signal*/ 2017. 26(18). 1044-1058.

2. Bauer G. Synergistic Interactions Between Nitric Oxide And Reactive Oxygen Species Cause Selective Apoptosis Induction In Malignant Cells // *Redox Biol.* 2015. 5. 415-416.

3. Bauer G. The Antitumor Effect of Singlet Oxygen // *Anticancer Res.* 2016. 36(11). 5649-5663.

4. Bender S.B., Laughlin M.H. Modulation of endothelial cell phenotype by physical activity: impact on obesity-related endothelial dysfunction // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Jul 1;309(1):H1-8.

5. Blazejczyk A., Papiernik D., Porshneva K., Sadowska J., Wietrzyk J. Endothelium and cancer metastasis: Perspectives for antimetastatic therapy // *Pharmacol Rep.* 2015 Aug;67(4):711-718.

6. Born G. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal // *Nature.* 1962. Vol.194. P. 927-929.

7. Caporali A., Martello A., Miscianinov V., Maselli D., Vono R., Spinetti G. Contribution of pericyte paracrine regulation of the endothelium to angiogenesis // *Pharmacol Ther.* 2017 Mar;171:56-64.

8. Cedervall J., Dimberg A., Olsson A.K. Tumor-Induced Local and Systemic Impact on Blood Vessel Function // *Mediators Inflamm.* 2015;2015:418290.

9. Celermajer D., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* 1992. Vol.340. P.1111-1115.

10. Choi B.M., Pae H.O., Jang S.I., Kim Y.M., Chung H.T. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator // *J Biochem Mol Biol.* 2002;11:116-126.

11. de Oliveira G.A., Cheng R.Y.S., Ridnour L.A. et al. Inducible Nitric Oxide Synthase in the Carcinogenesis of Gastrointestinal Cancers // *Antioxid Redox Signal.* 2017. 26(18). 1059-1077.

12. De Sanctis F., Ugel S., Facciponte J., Facciabene A. The dark side of tumor-associated endothelial cells. *Semin Immunol.* 2018 Feb; 35:35-47.

13. Elmasri W.M., Casagrande G., Hoskins E., Kimm D., Kohn E.C. Cell adhesion in ovarian cancer // *Cancer Treat Res.* 2009;149:297-318.

14. Franses J.W., Edelman E.R. The evolution of endothelial regulatory paradigms in cancer biology and vascular repair // *Cancer Res.* 2011. 71(24). 7339-7344.

15. Giavazzi R. Cytokine-mediated tumor-endothelial cell interaction in metastasis // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006. 213(Pt 2). 13-30.

16. Green D.L., Karpatkin S. Effect of cancer on platelets. *Cancer Treat Res.* 2009;148:17-30.

17. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol Bohemoslov.* 1978. Vol.27, №2. P.140-144.

18. Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016 Sep;14(9):1021-1033.

19. Keshet R., Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer // *Dis Model Mech.* 2018 Aug 1; 11(8): dmm033332.

20. Monahan-Earley R., Dvorak A.M., Aird W.C. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium // *J Thromb Haemost.* 2013. 11. Suppl 1. 46-66.

21. Nastri C.O., Martins W.P., Reis F.J., Ferriani R.A. Breast cancer and endothelial dysfunction // *Rev Assoc Med Bras.* 2008. 54(5). 467-470.

22. Patel J.B., Shah F.D., Shukla S.N., Shah P.M., Patel P.S. Role of nitric oxide and antioxidant enzymes in the pathogenesis of oral cancer // *JCRT.* 2009;11:247-253.

23. Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // *Postgrad Med.* 2014. 126(2). 38-53.

24. Ramakrishnan S., Anand V., Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation // *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014. 9(2). 142-160.

25. Sheth R.A., Niekamp A., Quencer K.B., Shamoun F., Knuttinen M.G., Naidu S., Oklu R. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management // *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7 (Suppl 3): S 178-S185.

26. Tran A.N., Boyd N.H., Walker K., Hjelmeland A.B. NOS Expression and NO Function in Glioma and Implications for Patient Therapies // *Antioxid Redox Signal.* 2017 Jun 10;26(17):986-999.

27. Tran R., Myers D.R., Ciciliano J. et al. Biomechanics of haemostasis and thrombosis in health and disease: from the macro- to molecular scale // *J Cell Mol Med.* 2013. 17(5). 579-596.

28. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update // *Acta Physiol (Oxf).* 2017 Jan; 219(1):22-96.

**Контактная информация:**

**Олжаев Саяхат Таурбекович** – директор Алматинского регионального онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Демченко, 83.

**E-mail:** e-mail: s.olzhaev20@gmail.com

**Телефон:** +7 (727) 399-38-81, +7 (701) 774-99-99