

УДК 615.15–006.04:616-018.74

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНЫМИ В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ**Владимир Дмитриевич КОПТЕВ¹, Дондок Дамдинович ЦЫРЕНДОРЖИЕВ^{2,3},
Наталья Валерьевна СКВОРЦОВА², Ольга Борисовна СЕРЕГИНА²,
Юлия Владимировна ДОЛГУШИНА²**¹ ФГБОУ ВПО Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52³ ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

Проведено исследование функционального состояния эндотелия сосудов, а также сывороточного уровня TNF- α и IL-4 у 30 больных диффузными В-крупноклеточными лимфомами (ДВККЛ) до и после полихимиотерапии (ПХТ). В сыворотке крови больных ДВККЛ до ПХТ выявлено преобладание факторов вазоконстрикции (фактора Виллебранда и эндотелина-1) над стабильными метаболитами вазодилатора оксида азота, а также провоспалительного цитокина TNF- α над IL-4, что свидетельствует о наличии цитокинового дисбаланса и эндотелиальной дисфункции уже в дебюте развития заболевания. После курсов ПХТ содержание фактора Виллебранда и эндотелина-1, а также TNF- α и IL-4 в сыворотке крови больных снижалось, а оксида азота – повышалось, при этом не достигая уровня соответствующих факторов и медиаторов у здоровых доноров. Результаты исследования свидетельствуют о формировании эндотелиальной дисфункции при ДВККЛ, требующей проведения дальнейших реабилитационных мероприятий для улучшения качества жизни больных.

Ключевые слова: диффузные В-крупноклеточные лимфомы, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, оксид азота, фактор фон Виллебранда, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

В последние десятилетия заболеваемость гемобластозами продолжает неуклонно возрастать [6, 8]. Последние достижения клинической онкологии позволили увеличить количество и продолжительность ремиссий, а также повысить качество жизни больных гемобластозами [18, 21]. Существенные прорывы в онкогематологии связаны как с улучшением диагностики опухолей крови на основании молекулярно-биологических методов верификации опухолевых клонов, так и с широким внедрением в повседневную практику высокоспециализированных многокомпонентных схем полихимиотерапии (ПХТ) [14]. Вместе с тем отсутствие строгой селективности цитостатических препаратов определяет их токсическое действие на нормаль-

ные быстропролиферирующие ткани организма, в том числе на эндотелий сосудов [15].

В научной литературе достаточно широко представлены данные о структурных и функциональных изменениях эндотелия сосудов при таких патологических процессах, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, сахарный диабет, ревматоидный артрит, гестозы, синдром Рейно, системные васкулиты и др. [1, 7, 9, 16, 17, 19]. Однако мы не встретили работ, посвященных исследованию функционального состояния эндотелия при гемобластозах, в частности, при таких распространенных заболеваниях, как лимфома Ходжкина и неходжкинские злокачественные лимфомы.

Коптев В.Д. – доцент кафедры, e-mail: post_gem@mail.ru

Цырендоржиев Д.Д. – д.м.н., проф.

Скворцова Н.В. – к.м.н., e-mail: nata_sk78@mail.ru

Серегина О.Б. – аспирант

Долгушина Ю.В. – аспирант

Эндотелиальная дисфункция – это сложный процесс, в механизме развития которого участвует множество факторов, нарушающих баланс в системе регуляции тонуса сосудов. Как известно, опухолевые заболевания сопровождаются развитием синдрома эндогенной интоксикации, которая приводит к нарушениям микро- и макроциркуляции, водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия, структурным и ультраструктурным изменениям в клетках органов и тканей [10].

В литературе имеется большое количество работ, посвященных проблеме дестабилизации лизосомальных мембран при онкопроцессах, сопровождаемой увеличением содержания ферментов в крови, под действием которых образуется большое количество биологически активных веществ, в том числе и вазоактивные вещества, способные повреждать эндотелий сосудов и повышать их проницаемость [23]. Наряду с этим в развитии эндотелиальной дисфункции при гемобластозах ключевую роль могут играть про- и противовоспалительные цитокины, поскольку они обладают регуляторным действием на эндотелий сосудов. Многие авторы считают, что усиление эндогенной продукции цитокинов является важным патогенетическим звеном онкологических заболеваний, однако их роль в развитии опухолевого процесса различна. Например, умеренное повышение содержания IL-1 β и TNF- α многими авторами рассматривается как проявление активации противоопухолевого иммунитета и апоптоза [4], однако чрезмерно высокая эндогенная продукция цитокина, в частности TNF- α , не только не способствует регрессу опухоли, но и служит фактором промоции последней [11, 24]. В высоких концентрациях TNF- α проявляет свои иммуносупрессивные свойства, оказывает системное воздействие на организм с развитием интоксикационного синдрома и может усиливать цитотоксические эффекты химиотерапии в отношении нормальных тканей за счет выброса свободных кислородных радикалов с развитием окислительного стресса [2, 20].

Целью настоящей работы являлось исследование функционального состояния эндотелия сосудов, а также уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных диффузными В-крупноклеточными лимфомами до и после проведения курсов полихимиотерапии и установление их патогенетической роли в развитии эндотелиальной дисфункции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 30 пациентов с диффузными В-крупноклеточными лимфомами в воз-
БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН, ТОМ 33, № 1, 2013

расте от 20 до 55 лет, лечившихся в Городском гематологическом центре г. Новосибирска и в специализированном гематологическом отделении МУЗ Городская клиническая больница № 2. Больные были разделены на 2 группы: в I группу вошли 15 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ до начала ПХТ, во II – 15 больных после проведения 2–6 курсов стандартной ПХТ (R-СНОР, R-СНОЕР, DНAP), включавшей кардио-, гепато-, нейро-, нефро- и гастротоксичные препараты.

В контрольную группу были отобраны 28 практически здоровых доноров обоего пола в возрасте от 22 до 57 лет.

Обязательный комплекс обследования больных включал сбор жалоб, анамнеза, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования, проведение компьютерной или магниторезонансной томографии органов грудной клетки и брюшной полости. Диагноз заболевания выставлялся на основании данных миелограммы, трепанобиопсии, гистологического исследования биоптата лимфоузла с иммуногистохимической или иммуноцитохимической верификацией опухоли с использованием стандартной панели моноклональных антител против дифференцировочных антигенов гемопоэтических клеток.

Помимо обязательного комплекса обследований, всем больным в сыворотке крови определяли содержание эндотелина-1 (ET-1) с использованием иммуноферментного набора для количественного определения эндотелина 1 в биологических жидкостях («Biomedica Medizinprodukte», Австрия), оксида азота (NO) по измерению содержания его стабильных метаболитов нитратов/нитритов (NO $_3^-$ /NO $_2^-$) с использованием реактива Грисса и фактора Виллебранда (vWF) фотоэлектроколориметрическим методом [3], а также уровень цитокинов (TNF- α и IL-4) с помощью набора реагентов ProCon TNF- α , ProCon IL-4 (производство ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). При определении содержания интерлейкинов использовали твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Анализ проводили с неразбавленными образцами сыворотки крови больных, замороженными при температуре –20 °С. Непосредственно перед анализом образцы размораживали посредством тепловой обработки в водяной бане при температуре 37 °С, чтобы предотвратить осаждение фибриногена.

Для каждого пациента рассчитывали индексы ET-1/NO и vWF/NO, представляющие собой

отношение абсолютных величин содержания соответствующих факторов, выражали их в условных единицах (усл. ед.) и сравнивали с соответствующими значениями в контрольной группе. Для сравнительной характеристики величины дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов аналогичным образом рассчитывали индекс TNF- α /IL-4.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью лицензированного пакета компьютерных программ «Statistica 8.0» [5]. Распределение количественных данных оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения количественных показателей с нормальным распределением применяли *t*-критерий Стьюдента, а при их распределении, отличном от нормального, – непараметрические критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух зависимых групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ данных проводили по Спирмену. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что в сыворотке крови больных ДВККЛ до начала лечения наблюдается значительное повышение содержания ET-1 и vWF, обладающих выраженным вазоконстрикторным действием. Так, в сыворотке крови пациентов I группы содержание ET-1 было в 14,1 раза, а vWF – в 2,2 раза выше, чем в сыворотке крови лиц контрольной группы. В то же время концентрация стабильных метаболитов оксида азота NO₃⁻/NO₂⁻, факторов с вазодилаторными свойствами, у этих больных,

напротив, была снижена в 2,6 раза (таблица). После курса ПХТ в сыворотке крови пациентов наблюдается уменьшение концентрации ET-1 и vWF в сочетании с увеличением содержания NO₃⁻/NO₂⁻. Так, содержание ET-1 в сыворотке крови больных после курса ПХТ снизилось в 2,7 раза, но было все еще в 5,3 раза выше, чем в контроле. Подобная картина наблюдалась и при определении содержания vWF. В этом случае после ПХТ содержание vWF в сыворотке крови больных снизилось в 1,6 раза, оставаясь, как и ET-1, на высоком уровне и будучи больше контрольных значений в 1,4 раза. Концентрация NO₃⁻/NO₂⁻ в сыворотке крови больных после ПХТ возросла в 1,8 раза, но не достигла уровня контрольных величин (см. таблицу). При этом стоит отметить, что прямой зависимости изменения уровня определяемых факторов от числа курсов ПХТ нами не было выявлено. В то же время замечено, что самое значимое изменение их уровня наблюдается после двух курсов ПХТ.

Корреляционный анализ данных у больных I группы выявил сильную прямую зависимость между содержанием в сыворотке крови вазоконстрикторов ET-1 и vWF ($r = +0,94$, $p < 0,05$). В то же время между концентрацией факторов констрикции (ET-1 и vWF) и дилатации (NO) обнаружены сильные обратные связи, соответственно $r = -0,96$ и $r = -0,98$ ($p < 0,05$). У больных II группы после ПХТ отмечается незначительное ослабление корреляции между содержанием ET-1 и vWF ($r = +0,85$), vWF и NO ($r = -0,85$), а между концентрацией ET-1 и NO – сохраняется ($r = -0,97$) ($p < 0,05$).

Для оценки соотношения вазодилатирующих, антитромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, (NO) и вазоконс-

Таблица

Показатели функционального состояния эндотелия сосудов и цитокинового статуса больных ДВККЛ до и после полихимиотерапии (M \pm m)

Показатель	Больные до начала ПХТ (I группа, n = 15)	Больные после курса ПХТ (II группа, n = 15)	Контрольная группа (n = 28)
Содержание ET-1, фмоль/мл	4,23 \pm 0,20**	1,58 \pm 0,08**,#	0,30 \pm 0,01
Содержание vWF, %	211,57 \pm 4,20**	135,68 \pm 2,60**,#	96,38 \pm 1,20
Содержание NO ₃ ⁻ /NO ₂ ⁻ , мкмоль/мл	5,07 \pm 0,22**	9,08 \pm 0,39**,#	13,22 \pm 0,42
ET-1/NO, усл. ед.	0,88 \pm 0,08**	0,17 \pm 0,01**,#	0,02 \pm 0,01
vWF/NO, усл. ед.	27,79 \pm 1,69**	24,23 \pm 1,56**,#	7,50 \pm 0,26
Содержание TNF- α , пг/мл	282,22 \pm 17,88**	123,05 \pm 6,71**,#	47,12 \pm 1,68
Содержание IL-4, пг/мл	63,53 \pm 3,25**	78,43 \pm 4,25**,#	33,23 \pm 1,11
TNF- α /IL-4	4,84 \pm 0,59**	1,66 \pm 0,04*,#	1,51 \pm 0,05

Примечание. Отличие от величины соответствующего показателя лиц контрольной группы статистически значимо: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$; # – отличие от величины соответствующего показателя больных до курса ПХТ статистически значимо при $p < 0,001$.

трикторных, протромбогенных, пролиферативных (вызывающих ремоделирование сосуда) – с другой (ET-1, vWF), рассчитывали соответствующие индексы (см. таблицу). До начала проведения ПХТ величины соотношений ET-1/NO и vWF/NO у больных ДВККЛ значительно превышали соответствующие показатели у лиц контрольной группы. Так, индекс ET-1/NO у этих пациентов был в 44 раза выше, чем в группе контроля, а vWF/NO – в 3,7 раза. После ПХТ значения индексов ET-1/NO и vWF/NO снижались соответственно в 5,2 и 1,2 раза по сравнению с величинами соответствующих показателей больных I группы, в то же время оставаясь выше контрольных цифр.

Высокие величины индексов ET-1/NO и vWF/NO свидетельствуют о преобладании вазоконстрикторных факторов над вазодилаторными. С учетом того, что функциональное состояние эндотелия сосудов и/или его тонус зависят от регуляторных медиаторов NO, vWF и эндотелинов, в настоящее время сформировалось представление об эндотелиальной дисфункции, под которой понимают нарушение баланса между этими факторами с преобладанием влияния вазоконстрикторов [22]. Таким образом, у больных ДВККЛ развивается эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется увеличением концентрации вазоконстрикторных медиаторов на фоне снижения уровня вазодилаторов.

С целью уточнения патогенетических механизмов развития эндотелиальной дисфункции в работе оценивали уровень про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ДВККЛ. При анализе содержания цитокинов в сыворотке крови больных до начала противоопухолевой терапии выявлено достоверное увеличение концентрации как TNF- α , так и IL-4 (в 6 и 1,9 раза соответственно, см. таблицу).

Следует отметить, что у пациентов данной группы, несмотря на одновременное увеличение содержания разнонаправленных цитокинов, наблюдается преобладание провоспалительного цитокина TNF- α над противовоспалительным IL-4, что свидетельствует о наличии цитокинового дисбаланса в пользу преобладания провоспалительных уже в дебюте развития заболевания у пациентов с лимфомами.

Полученные данные также подтверждают достоверным увеличением индекса TNF- α /IL-4 (в 3,2 раза) по сравнению с контролем (см. таблицу). Выявленные изменения, скорее всего, связаны с аутоагрессивным системным воздействием провоспалительных цитокинов в ответ на опухолевую интоксикацию, которое приводит к циркуляторным расстройствам, ишемии орга-

нов и тканей, повреждению их нейтрофилами, активации прокоагулянтной активности крови и индукции апоптоза в тканях различных органов, что, в свою очередь, сопровождается дополнительной антигенной стимуляцией макрофагов и нейтрофилов и выработкой дополнительного количества медиаторов воспаления, которые могут оказывать повреждающее воздействие на эндотелий сосудов и приводить к развитию эндотелиальной дисфункции.

Проведение ПХТ у пациентов с лимфомами сопровождалось достоверным снижением уровня провоспалительного цитокина TNF- α (в 2,3 раза) и увеличением содержания противовоспалительного IL-4 (в 1,9 раза) по сравнению с пациентами первой группы (при этом индекс TNF- α /IL-4 уменьшался в 2,9 раза) (см. таблицу), что указывает на снижение выраженности цитокинового дисбаланса на фоне изменения объема опухолевой массы и выраженности интоксикационного синдрома, а также активацию компенсаторных механизмов организма, направленных на репарационные процессы в поврежденных тканях и органах.

Особо следует отметить, что, несмотря на проведенное лечение, у большинства обследованных пациентов полной нормализации цитокинового статуса не произошло (см. таблицу), что, с одной стороны, может быть связано с узким диапазоном терапевтического действия и агрессивностью применяемых противоопухолевых препаратов, а с другой – с тканевой гипоксией и дистрофическими изменениями различных органов и тканей на фоне ПХТ. Учитывая системное влияние цитокинов на организм, увеличение уровня провоспалительных цитокинов в дебюте заболевания у пациентов с ДВККЛ, вероятно, способствует развитию у них эндотелиальной дисфункции.

Снижение содержания vWF и ET-1 и повышение концентрации стабильных метаболитов NO в сыворотке крови больных после курсов ПХТ, вероятно, связано с ослаблением эндогенной интоксикации и снижением продукции провоспалительных цитокинов. Известно, что опухолевые клетки сами являются активными продуцентами цитокинов [13]. Отсюда уменьшение объема опухолевой ткани после курсов ПХТ, что способствует сокращению плацдарма выработки цитокинов и, соответственно, снижению их действия на эндотелий сосудов, приводя к ослаблению выраженности эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, можно предположить, что в механизмах развития ЭД при ДВККЛ важную роль играет эндогенная интоксикация, которая

сопровождает эти заболевания на всех этапах развития [15], а также влияние про- и противовоспалительных цитокинов. После курсов ПХТ содержание vWF и ET-1 в сыворотке крови больных снижалось, а стабильных метаболитов NO – повышалось, хотя и не достигало нормальных значений, что свидетельствует о сохранении ЭД, требующей проведения дальнейших реабилитационных мероприятий для улучшения качества жизни больных ДВККЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н., Яременко О.Б., Матиящук И.Г. и др. Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазорегуляции у больных системной красной волчанкой // Укр. ревматол. журн. 2008. (4). 4–9.
2. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. 2004. 3. (1). 8–19.
3. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1980. 314 с.
4. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак (новые аспекты взаимодействия опухоли и организма). Киев: ДИА, 2000. 224 с.
5. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2003. 688 с.
6. Вержбицкая Н.Е., Магарилл Ю.А. Сравнительная характеристика частоты некоторых видов злокачественных неходжкинских лимфом в Кемеровской области и других географических регионах // Сиб. онкол. журн. 2007.
7. Гребенникова Л.Г. Применение окклюзионного теста для оценки функции эндотелия у больных ревматоидным артритом // ИнВестРегион. 2008. (3). 60–64.
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году // Вестн. РОНЦ. 2008. 19. (2, прил. 1). 4–152.
9. Домашенко М.А., Орлов С.В., Костырева М.В. и др. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения на фоне ИБС // Сердце. 2007. 5. (7). 376–378.
10. Дорохин К.М., Снас В.В. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации // Анестезиол. реаниматол. 1994. (1). 56–60.
11. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практич. онкол. 2003. 4. (3). 131–139.
12. Карева Н.П. Клинико-патогенетические аспекты механизма действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при осложнениях химиотерапии лимфом: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2007.
13. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
14. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первично-диагностированной крупноклеточной неходжкинской лимфоме // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003. 25–27.
15. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатов Г.С. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов. Новосибирск: Art-Avenue, 2005. 364 с.
16. Лысенко Н.В. Эндотелин-1 и циклический гуанозинмонофосфат в плазме крови больных ревматоидным артритом, ассоциированным с синдромом Рейно // Укр. ревматол. журн. 2002. (1). 57–60.
17. Небиеридзе Д.В. Дисфункции эндотелия и ее коррекции при артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. 2006. 14. (2). 127–131.
18. Подольцева Э.И. Особенности лечения агрессивных лимфом // Практич. онкол. 2004. 5. (3). 194–202.
19. Шилкина Н.П., Молодкина О.А., Виноградов А.А. Изменения сосудистого русла и функционального состояния эндотелия при системных васкулитах // Научно-практич. ревматология. 2007. 2. 19–23.
20. Aukrust P., Shardal A.M., Muller F. et al. Decreased levels of total and reduced glutathione in CD4 lymphocytes in common variable immunodeficiency are associated with activation of the tumor necrosis factor system: possible immunopathogenetic role of oxidative stress // Blood. 1995. 86. 1383–1391.
21. Hennessy B.T., Hanrahan E.O., Daly P.A. Non Hodgkin's lymphoma; an update // Lancet Oncol. 2004. 5. 341–353.
22. Nedeljkovic Z.S., Gokce N., Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction // Postgrad. Med. J. 2003. 79. (930). 195–199.
23. Schmitt M., Mengele K., Schueren E. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Pathobiology Group standard operating procedure for the preparation of human tumour tissue extracts suited for the quantitative analysis of tissue associated biomarkers // Eur. J. Cancer. 2007. 43. (5). 835–844.
24. Szlosarek P., Kellie A.C., Balkwill F.R. Tumour necrosis factor α as a tumor promoter // Eur. J. Cancer. 2006. 42. (6). 745–750.

PATHOGENETIC ASPECTS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

**Vladimir Dmitrievich KOPTEV¹, Dondok Damdinovich TSYRENDORZHIEV^{2,3},
Nataliya Valerjevna SKVORTSOVA², Olga Borisovna SEREGINA²,
Yulia Vladimirovna DOLGUSHINA²**

¹ *Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

³ *Research Institute for Clinical Immunology SB RAMS
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14*

The functional state of the vascular endothelium as well as the serum level of TNF- α и IL-4 in 30 patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) before and after chemotherapy (PCT) have been investigated. The prevalence of factors vaso-constriction (von Willebrand factor and endothelin-1) over the stable metabolites of nitric oxide as well as the significant predominance of proinflammatory cytokines TNF- α over the content of IL-4 has been revealed in blood serum of patients with DLBCL before chemotherapy. It testifies to the presence of the cytokine imbalance and endothelial dysfunction already in the debut of the disease. After the course the content of PCTs Willebrand factor and endothelin-1 as well as TNF- α and IL-4 in the serum of patients decreased while the nitrogen oxide level increased, thereat these changes did not reach the level of corresponding factors and mediators in healthy donors. The findings testify to the formation of endothelial dysfunction in patients with DLBCL, requiring further rehabilitation measures to improve the quality of life of patients DLBCL.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, endothelial dysfunction, endothelin-1, nitrogen oxide, von Willebrand factor, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

Koptev V.D. – associate professor, e-mail: post_gem@mail.ru

Tsyrendorzhiev D.D. – doctor of medical sciences, professor, senior researcher of immune stem cell biology laboratory, e-mail: tsdon@mail.ru

Skvortsova N.V. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: nata_sk78@mail.ru

Seregina O.B. – postgraduate student of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Dolgushina Yu.V. – postgraduate student of the chair for therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru