

6. Lazarev A. F., Kobayakov D. S., Klimachev V. V. Quantitative analysis of argyrophilic proteins nucleolar organizer regions in adenomas of the colon and morphological criteria of the risk of malignancy. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006; 5: 31—7 (in Russian).
7. Lazarev A. F., Kobayakov D. S., Klimachev V. V., Avdalyan A. M., Bobrov I. P. Argyrophilic proteins nucleolar organizer regions in adenomas with varying degrees of dysplasia and adenocarcinoma of the colon. Arhiv patologii. 2010; 4: 16—20 (in Russian).
8. Avdalyan A., Bobrov I., Klimachev V., Lazarev A. Prognostic value of microvessel density in tumor and peritumoral area as evaluated by CD31 protein expression and argyrophilic nucleolar organizer region count in endothelial cells in uterine leiomyosarcoma. Sarcoma. 2012; 7. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/srsm/>
9. Montanaro L., Trere D., Derenzini M. Nucleolus, Ribosomes and Cancer. Am. J. Pathol. 2008; 173: 301—10.
10. Serre I., Vieillefond A., Schovaert D., Quillard J., Benoit G., Martin E. Quantification of nucleolar organizers (NORs) in renal carcinomas. Comparison with the nuclear grade. Progn. Urol. 1992; 2: 196—206.
11. Oda H., Machinami R. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A study of its proliferative activity. Cancer. 1993; 71: 2292—8.
12. Delahunt B., Ribas J., Nancey J. N., Bethwaite P. B. Nucleolar organizer regions and prognosis in renal cell carcinoma. J. Pathol. 1991; 163: 31—7.
13. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Role of the argyrophilic nucleolar organizer regions in tumor detection and prognosis. Cancer Detect. Prev. 1995; 19: 282—91.
14. Nagar C., Tralongo V., Morello V., Salvato M., Curti Giardina M., Latteri M. A. et al. Renal cell (Grawitz) carcinoma: an immunohistochemical study in correlation with nuclear grade, histological pattern and proliferative activity of tumor cells. Pathologica. 1993; 85: 343—52.
15. Yamamoto N. Studies of argyrophilic nuclear organizer region proteins in renal cell carcinoma. Its significance as a marker of proliferative activity. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1993; 84: 1441—9.
16. Pich A., Valente G., Azzoni L., Stramignoni A., Margaria E., Tasso M. Argyrophilic nucleolar organizer region counts and Ki-67 scores in human renal cell carcinoma. Pathol. Res. Pract. 1991; 187: 482—6.
17. Yasunaga Y., Shin M., Okuyama A., Aozasa K. Prognostic factors renal cell carcinoma: a multivariate analysis. J. Surg. Oncol. 1998; 68: 11—8.
18. Abe K., Masai M., Isaka S., Shimazaki J., Matsuzaki O. Nucleolar organizer regions in renal cell carcinoma. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1993; 84: 642—9.
19. Tamaki M., Maeda S., Deguchi T., Kawada Y. Usefulness of DNA ploidy, AgNORs, PCNA and c-erbB-2 as predictors of prognosis in patients with renal cell carcinoma. Hinyokika Kiyo. 1997; 43: 697—702.
20. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. Micron. 2000; 31: 133—41.
21. Eble J. N., Sauter G., Epstein J. I., Sesterhenn I. A. Pathology and genetics. Tumor of urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
22. Sobin L. H., Wittekind Ch. UICC — TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley—Liss. 2002; 193—5.
23. Fuhrman S. A., Lasky L. C., Limas C. Prognostic significance of morfologic parameters in renal cell carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1982; 6: 655—63.
24. Daskal Y., Smetana K., Buch H. Evedence from studies on segregated that nucleolar silver proteins C23 and B23 are in fibrillar components. Exp. Cell Res. 1980; 127: 285—91.
25. Bobrov I. P., Avdalyan A. M., Klimachev V. V., Lazarev A. F., Gerval'd V. Ja., Dolgatov A. Yu. et al. Modification of a histochemical method of identification of yadryshkovy organizers on histologic cuts Arhiv patologii. 2010; 3: 35—7 (in Russian).

Поступила 19.11.12

© С. Т. ОЛЖАЕВ, А. Ф. ЛАЗАРЕВ, 2013

УДК 616.3-006.04-089-037-07

С. Т. Олжаев¹, А. Ф. Лазарев²

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ОПЕРИРОВАННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹ГКП на ПХВ Алматинский региональный онкологический диспансер, 050007, Алматы, Республика Казахстан; ²Алтайский филиал ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул

Исследование проведено с использованием мультидисциплинарного направления современной медицины — изучения сосудистого эндотелия. Цель работы — определить значимость морфофункциональных нарушений сосудистого эндотелия в плане течения послеоперационного периода у больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны. Обследованы 76 больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны II—IV клинической стадии. Полученные данные свидетельствуют о двух основных моментах. Степень эндотелиальной дисфункции у онкологических больных с послеоперационными осложнениями превышает таковую у пациентов без осложнений. При этом наиболее значимые нарушения выявляются в отношении показателей, ассоциированных с системой гемостаза. Потенциальным направлением для уменьшения риска послеоперационных осложнений в онкологической практике может быть коррекция эндотелиальных нарушений.

Ключевые слова: рак панкреатодуоденальной зоны, послеоперационные осложнения, эндотелиальная дисфункция.

PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF VASCULAR ENDOTHELIUM CONDITION IN OPERATED CANCER PATIENTS

S.T.Olzhaev¹, A.F.Lazarev²

¹Almaty regional oncological clinic, 050007, Almaty, Republic of Kazakhstan; ²Altay branch of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

The study was conducted using multi-disciplinary area of modern medicine - the study of the vascular endothelium. The purpose of the study is to determine the significance of morphological and functional abnormalities of the vascular

endothelium during postoperative course in patients with malignancies pancreaticoduodenal zone. The study included 76 patients with malignant neoplasms of pancreaticoduodenal zones at the II-IV clinical stage. The findings revealed two main points. The rate of endothelial dysfunction in cancer patients with postoperative complications is higher than among the patients without complications. The most significant abnormalities are revealed in indicators associated with hemostasis. Correction of endothelial disorders can be the potential way to reduce the risk of postoperative complications.

Key words: cancer pancreaticoduodenal area, postoperative complications, endothelial dysfunction.

Для современных биомедицинских специальностей сосудистый эндотелий — его физиология, патологические изменения, прогностическая, диагностическая значимость и коррекция — становится не менее важным, чем десятилетие назад иммунологические параметры. Недавно возникшая и бурно развивающаяся наука об эндотелии, еще даже не имеющая общепринятого названия, относится к числу мультидисциплинарных в рамках теоретической и клинической медицины, поскольку сосудистая система — одно из важнейших связующих звеньев человеческого организма [1, 2].

В то же время в клинической онкологии до настоящего времени состояние сосудистого эндотелия практически не принимается во внимание. В качестве единственного параметра, ассоциированного с эндотелием и служащего прогностическим критерием у больных злокачественными новообразованиями, используется только эндотелиальный сосудистый фактор роста [3, 4]. Данный показатель отражает только влияние эндотелия на статус неоваскуляризации опухоли и не может быть использован для оценки эндотелийассоциированного риска метастазирования, риска развития тромбоемболических осложнений [5].

Кроме того, как показывают результаты ряда недавних исследований, функциональное состояние эндотелия оказывает значимое воздействие на частоту осложнений раннего послеоперационного периода [6].

Гнойно-воспалительные осложнения при оперативных вмешательствах на органах желудочно-кишечного тракта всегда представляют наибольший риск неблагоприятных исходов. В онкохирургической практике следует учитывать как предрасполагающие факторы, так и потенцированное неблагоприятное влияние осложнений данной категории на исходы лечения. Во-первых, само по себе использование специфической противоопухолевой терапии снижает иммунный статус и естественную резистентность организма [7], во-вторых, ассоциированное с этими изменениями развитие осложнений резко увеличивает риск катастрофических нарушений со стороны анатомозов, обуславливающих наибольшую часть летальных случаев в раннем послеоперационном периоде [8].

Имея в виду комплексный анализ влияния нарушений состояния сосудистого эндотелия на клинические результаты лечения больных со злокачественными новообразованиями в панкреатодуоденальной зоне, мы изучили особенности некоторых показателей эндотелия в связи с развитием послеоперационных осложнений.

Цель исследования — определить значимость морфофункциональных нарушений сосудистого эндотелия в плане течения послеоперационного периода у больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны.

Материал и методы

В клинических условиях обследованы 76 больных со злокачественными новообразованиями панкреатоду-

оденальной зоны, в том числе 64 раком поджелудочной железы, 7 раком большого дуоденального сосочка и 5 раком терминального отдела общего желчного протока. При распределении больных по стадиям согласно классификации TNM со II стадией новообразования было всего 6 (7,9%) пациентов, с III стадией — 39 (51,3%) и с IV стадией — 31 (40,8%).

Мужчин в группе обследованных было 49 (64,5%), женщин — 27 (35,5%). Обследованные находились в возрасте от 47 до 70 лет (средний возраст по группе составил $62,2 \pm 1,4$ года).

Принимая во внимание особенности частоты выявления злокачественных опухолей данной локализации, предполагающие в отечественных условиях большое количество запущенных новообразований, в исследование были включены пациенты, требующие радикальных вмешательств, осуществляемых открытым способом, с большим объемом удаляемых тканей и лимфодиссекцией.

Соответственно, учитывая наличие злокачественного новообразования и связанного с ним системного поражения, необходимость применения дополнительных методов противоопухолевой терапии, все пациенты относились к группе высокого риска развития послеоперационных осложнений.

В качестве методов исследования сосудистого эндотелия использованы: определение содержания слущенных (циркулирующих) эндотелиоцитов в крови по J. Hladovec и соавт., 1978; анализ концентрации фактора Виллебранда в крови на формализованных тромбоцитах по З.С. Баркаган; выявление степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) путем доплероэхокардиографической пробы по D. Celermajer и соавт. [9]; определение содержания метаболитов оксида азота в крови по J. Navarro, J. Molina в модификации В. Б. Карпюк и соавт.

Статистический анализ предусматривал определение степени значимости различий выраженности эндотелиальных нарушений у лиц с наличием и отсутствием послеоперационных осложнений с использованием непараметрического метода (по Манну—Уитни). Граничным показателем наличия статистической значимости различий было принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Структура осложнений раннего послеоперационного периода представлена в табл. 1.

Наиболее частые ранние местные послеоперационные осложнения — нагноение послеоперационной раны отмечались в трети клинических случаев, а наиболее грозные — несостоятельность сформированного анастомоза — только в 5,3%.

При развитии несостоятельности анастомоза как гораздо более опасного осложнения наличие нагноения послеоперационной раны (имевшее место в трех из четырех случаев) не учитывалось.

У обследованных пациентов в общей группе было выявлено статистически значимое превышение содержания циркулирующих в периферической крови эндотелиоцитов. Степень различий со средним показателем группы сравнения достигала 3,9 раза ($p < 0,01$) (табл. 2).

Для корреспонденции: Олжаев Саяхат Таурбекович — канд. мед. наук, директор; 050007, Республика Казахстан, Алматы, ул. Демченко, 83; e-mail: olzhayev@mail.ru

Таблица 1

Ранние послеоперационные осложнения

Вид осложнения	Число больных	%
Несостоятельность анастомоза	4	5,3
Нагноение послеоперационной раны	23	30,3

Также о выраженном повреждении сосудистого эндотелия при наличии злокачественных новообразований свидетельствовало более чем двукратное превышение концентрации в крови фактора Виллебранда ($p < 0,01$).

Напротив, степень эндотелийзависимой вазодилатации, определяющая способность к расширению сосудов после ишемии или в результате ишемического воздействия на области кровоснабжения, была значимо снижена (на 34%; $p < 0,05$).

Повреждения эндотелия сосудов на фоне региональной или локальной (что более характерно для злокачественных новообразований) ишемии приводит обычно к увеличению продукции важнейшего вазодилатирующего фактора — оксида азота (NO). Данный процесс имеет весьма сложные связи с генезом новообразования, процессом неоваскуляризации и обеспечением кровоснабжения ткани опухоли в различных условиях. Тем не менее важно отметить, что повышение продукции метаболитов NO далеко не всегда соответствует положительным для организма в целом явлением в случае наличия сосудистой патологии или новообразования [10].

В нашем исследовании отмечалось относительное повышение концентрации NO у больных, степень которого в среднем достигала 44% ($p < 0,01$).

Кроме того, между всеми показателями, характеризующими эндотелиальную функцию, были определены взаимосвязи, проявляющиеся в рамках проведенного анализа корреляциями высокой и умеренной силы. Так, число слущенных эндотелиоцитов имело статистически значимую прямую корреляционную связь с концентрацией фактора Виллебранда ($r = 0,73$; $p = 0,0038$), обратную — со степенью ЭЗВД ($r = -0,66$; $p = 0,0047$). Не была статистически значимой связь первого из указанных показателей только с содержанием метаболитов NO в крови, которое подчинялось более сложной закономерности.

В табл. 3 представлены данные, характеризующие состояние сосудистого эндотелия у больных в зависимости от наличия или отсутствия ранних послеоперационных осложнений.

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в группе без послеоперационных осложнений было в 3,1 раза, а с наличием осложнений в 5,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно) больше по сравнению с контролем. Различия между группами больных в сторону превышения при наличии тяжелых осложнений составили 70% ($p < 0,01$).

Таблица 2

Показатели, характеризующие состояние сосудистого эндотелия, в общей группе обследованных больных в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Обследованные больные
Число циркулирующих эндотелиоцитов в крови (на 1000 тромбоцитов)	$2,2 \pm 1$	$8,5 \pm 0,4^{**}$
Концентрация фактора Виллебранда, мкг/мл	$51,7 \pm 2,6$	$113,2 \pm 7,9^{**}$
ЭЗВД, %	$18,6 \pm 1,0$	$12,3 \pm 0,8^*$
Метаболиты NO в крови, мкг/мл	$41,3 \pm 2,4$	$59,6 \pm 2,7^{**}$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 3

Показатели состояния сосудистого эндотелия в зависимости от наличия ранних послеоперационных осложнений ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Больные со злокачественными новообразованиями панкреато-дуоденальной зоны	
		без ранних осложнений	с ранними послеоперационными осложнениями
Число циркулирующих эндотелиоцитов в крови (на 1000 тромбоцитов)	$2,2 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,2^*$	$11,6 \pm 0,4^{***}$
Концентрация фактора Виллебранда, %	$51,7 \pm 2,6$	$98,5 \pm 4,7^*$	$139,9 \pm 10,1^{***}$
ЭЗВД, %	$18,6 \pm 1,0$	$13,9 \pm 0,8^*$	$9,4 \pm 0,7^{***}$
Метаболиты NO в крови, мкг/мл	$41,3 \pm 2,4$	$44,2 \pm 2,6$	$87,5 \pm 5,5^{***}$

Примечание. * — различия с контрольной группой статистически значимы, $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — различия между группами больных статистически значимы, $p < 0,05$; *** — $p < 0,01$.

Аналогично в весьма значительной степени различались в выделенных группах показатели содержания фактора Виллебранда. Степень превышения такового у больных без осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 91,3% ($p < 0,05$), с послеоперационными осложнениями — 171,2% ($p < 0,01$). Также статистически значимыми были различия между группами больных (41,9%; $p < 0,05$).

Снижение среднего показателя ЭЗВД отмечалось в обеих группах, однако степень таковой при отсутствии послеоперационных осложнений составляла только 25,2% ($p < 0,05$), а при наличии осложнений — 48,8% ($p < 0,01$). При этом статистически значимой оказалась и разница между группами, достигающая 32,3% ($p < 0,05$).

Практически не наблюдалось особенностей содержания метаболитов NO у больных без ранних послеоперационных осложнений. Данный факт оказывается существенно интересным, учитывая наличие эндотелиальной дисфункции по всем прочим исследованным показателям.

По нашему мнению, повреждение сосудистого эндотелия у больных со злокачественными новообразованиями, оперированных без развития осложнений, в большей степени компенсируется в функциональном плане пожилым возрастом, наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что у пожилых лиц и при артериальной гипертензии продукция NO эндотелием может снижаться [11].

Развитие гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде резко меняет картину преобладающих влияний на сосудистый эндотелий. Известны прямые и опосредованные воздействия, заставляющие его при наличии оксидативного стресса производить большой объем свободного NO, который, тем не менее, не обеспечивает адекватной вазодилатации ввиду нарушения чувствительности эффекторных клеток и компартмента воздействия [12].

Заключение

В проведенных ранее исследованиях было показано, что эндотелиальная дисфункция в широком смысле этого термина, предусматривающая морфологические изменения сосудистого эндотелия и функциональные нарушения, ассоциирована с повышенным риском развития гнойно-воспалительных хирургических осложнений [6, 13]. Однако до настоящего времени исследова-

ния в данном направлении не затрагивали больных со злокачественными новообразованиями. В то же время у последних развитие любых осложнений в гораздо большей степени связано с риском для жизни, нежели в любых других неургентных хирургических ситуациях.

Полученные данные свидетельствуют о двух основных моментах. Во-первых, степень эндотелиальной дисфункции у онкологических больных значительно превышает таковую при прочих формах хирургической патологии желудочно-кишечного тракта. При этом наиболее значимые нарушения выявляются в отношении показателей, ассоциированных с системой гемостаза.

Тромбозомболические осложнения и нарушения локального кровообращения определяют развитие большинства ранних послеоперационных осложнений. Даже несостоятельность анастомозов, как показывают результаты патофизиологических исследований, ассоциирована с тромбозами в зоне анастомоза или другими причинами недостаточности местного кровообращения [14]. Потенцирование таковых при злокачественных новообразованиях за счет системных изменений эндотелия резко повышает степень риска. Поэтому уровень нарушения эндотелиальной функции может служить прогностическим критерием, для определения значимости которого требуются дальнейшие исследования.

Более того, потенциальным направлением для уменьшения риска послеоперационных осложнений в онкологической практике может быть коррекция эндотелиальных нарушений, пути реализации которой могут заключаться в воздействии на системные и местные механизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Versari D., Daghini E., Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S.* Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157 (4): 527—36.
2. *Zhang Z., Helman J. I., Li L. J.* Lymphangiogenesis, lymphatic endothelial cells and lymphatic metastasis in head and neck cancer—a review of mechanisms. *Int. J. Oral Sci.* 2010; 2 (1): 5—14.
3. *Keefe D., Bowen J., Gibson R., Tan T., Okera M., Stringer A.* Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review. *Oncologist.* 2011; 16 (4): 432—44.
4. *Bridges E. M., Harris A. L.* The angiogenic process as a therapeutic target in cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2011; 81 (10): 1183—91.
5. *Cappetta A., Lonardi S., Pastorelli D., Bergamo F., Lombardi G., Zagonel V.* Advanced gastric cancer (GC) and cancer of the gastro-oesophageal junction (GEJ): focus on targeted therapies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 81 (1): 38—48.
6. *Савельев В. С., Петухов В. А.* Клиническое значение эндотелиальной дисфункции в хирургии (интернет-ресурс) // <http://medi.ru/doc/250902.htm>.
7. *Бабышкина Н. Н., Стахеева М. Н., Слонимская Е. М., Чердынцева Н. В., Гарбуков Е. Ю.* Иммунологические параметры и уровень продукции цитокинов у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. Цитокины и воспаление. 2006; 5 (1): 37—43.
8. *Селихова Ю. Б.* Характеристика иммунной и кровяной системы у больных раком молочной железы на различных этапах противоопухолевой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2008.
9. *Celermajer D. S., Sorensen K. E., Spiegelhalter D. J.* Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 471—6.
10. *Невзорова В. А., Помогалова О. Г., Настредин О. В.* Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф. Тихоокеанский мед. журнал. 2008; 3: 69—74.
11. *Мартынов А. И., Аветян Н. В., Акатова Е. В.* Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью. *Кардиология.* 2005; 10: 101—4.
12. *Винокурова Л. В., Березина О. И., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Нилова Т. В.* Значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита и эффективности его лечения. *Лечащий врач.* 2011; 2: 39—43.
13. *Метельская В. А., Гуманова Н. Г.* Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. *Лабораторная медицина.* 2005; 7: 19—24.
14. *Шарипов И. И.* Профилактика несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2007.

REFERENCES

1. *Versari D., Daghini E., Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S.* Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157 (4): 527—36.
2. *Zhang Z., Helman J. I., Li L. J.* Lymphangiogenesis, lymphatic endothelial cells and lymphatic metastasis in head and neck cancer—a review of mechanisms. *Int. J. Oral Sci.* 2010; 2 (1): 5—14.
3. *Keefe D., Bowen J., Gibson R., Tan T., Okera M., Stringer A.* Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review. *Oncologist.* 2011; 16 (4): 432—44.
4. *Bridges E. M., Harris A. L.* The angiogenic process as a therapeutic target in cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2011; 81 (10): 1183—91.
5. *Cappetta A., Lonardi S., Pastorelli D., Bergamo F., Lombardi G., Zagonel V.* Advanced gastric cancer (GC) and cancer of the gastro-oesophageal junction (GEJ): focus on targeted therapies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 81 (1): 38—48.
6. *Savelyev V. S., Petukhov V. A.* Roosters value of endothelial dysfunction in surgeries (Internet resource) // <http://medi.ru/doc/250902.htm> (in Russian)
7. *Babyshkina N. N., Stakheeva M. N., Slonimsky E. M., Cherdyntseva N. V., Garbukov E. Yu.* Immunological parameters and production level of cytokines at patients with proliferative diseases and breast cancer. *Cytokines and an inflammation.* 2006; 5 (1): 37—43 (in Russian).
8. *Selikhova Yu. B.* The characteristic of immune and haematogenic system at patients with breast cancer at various stages of anti-neoplastic therapy: autoref. candidate diss. Novosibirsk; 2008 (in Russian).
9. *Celermajer D. S., Sorensen K. E., Spiegelhalter D. J.* Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 471—6.
10. *Nevzorova V. A., Pomogalova O. G., Nastradin O. V.* Role of endothelial dysfunction in progressing of a metabolic syndrome from risk factors before vascular accidents. *Pacific medical J.* 2008; 3: 69—74 (in Russian).
11. *Martynov A. I., Avetian N. V., Akatova E. V.* Endothelial dysfunction at patients with a hypertensive disease. *Cardiology.* 2005; 10: 101—4 (in Russian).
12. *Vinokurova L. V., Berezina O. I., Drozdov V. N., Petrakov A. V., Nilov T. V.* Value of oxide of nitrogen and malonic dialdehyde in diagnostics of an exacerbation of chronic pancreatitis and efficiency of its treatment. *Attending physician.* 2011; 2: 39—43 (in Russian).
13. *Metelskaya V. A., Gumanova N. G.* Nitrogen oxide: role in regulation of biological functions, definition methods in blood of the person. *Lab. Med.* 2005; 7: 19—24 (in Russian).
14. *Sharipov I. I.* Insolvency prevention anastomozov hollow bodies of the gastrointestinal path (pilot study): autoref. candidate diss. Ufa; 2007 (in Russian).

Поступила 15.10.12