

этот фотосенсибилизатор был рекомендован для клинических испытаний.

Заключение

В результате экспериментальных исследований нами показана высокая эффективность комбинированного лечения глиомы С6 крыс с использованием интраоперационной ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами. Подготовлен протокол клинических испытаний ФДТ с фотосенсом при опухолях головного мозга. В дальнейшем планируется продолжить углубленное изучение интраоперационной ФДТ на других моделях опухолей головного мозга с целью передачи тиосенса на клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Stylli S. S., Kaye A. H., Macgregor L. et al. Photodynamic therapy of high grade glioma — long term survival. J. Clin. Neurosci. 2005; 12 (4): 389—98.
2. Zhang X., Jiang F., Kalkanis S. N. et al. Combination of surgical resection and photodynamic therapy of 9L gliosarcoma in the nude rat. Photochem Photobiol. 2006; 82 (6): 1704—11.
3. Muller P. J., Wilson B. C. Photodynamic therapy of brain tumors — a work in progress. Lasers Surg. Med. 2006; 38 (5): 384—9.
4. Fenstermaker R. A., Ciesielski M. J. Immunotherapeutic strategies for malignant glioma. Cancer Control. 2004; 11 (3): 181—91.
5. Yang V. X., Muller P. J., Herman P., Wilson B. C. A multispectral fluorescence imaging system: design and initial clinical tests in intra-operative Photofrin-photodynamic therapy of brain tumors. Lasers Surg. Med. 2003; 32 (3): 224—32.
6. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol. 2006; 7: 392—401.
7. Lilge L., Portnoy M., Wilson B. C. Apoptosis induced in vivo by photodynamic therapy in normal brain and intracranial tumour tissue. Br. J. Cancer. 2000; 83 (8): 1110—17.

Поступила 18.10.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.277.03:616-006.04].015.44

Е.Н. Карева¹, И.С. Левина², Л.Е. Куликова², О.С. Горенкова³, А.Е. Маняхина⁴, Н.А. Коцюбинская¹, Д.А. Тихонов¹

ВЛИЯНИЕ ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНОВ НА КУЛЬТУРУ КЛЕТОК HELA И МОНОНУКЛЕАРНУЮ ФРАКЦИЮ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

¹ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, 117997, г. Москва; ²Учреждение РАН "Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского" РАН, 119991, г. Москва; ³Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 101000, г. Москва; ⁴ООО Лаборатория "Литех", 107023, г. Москва

Цель исследования. Изучение связывания прегна-D'-пентаранов с рецепторами прогестерона в моноклеарной фракции клеток периферической крови (МНФК) и культуре клеток HeLa, оценка влияния соединений на выживаемость клеток этих культур и уровень продукции ФНО-альфа в МНФК.

Материал и методы. Кровь забирали у 32 пациенток с миомой матки (средний возраст $36,8 \pm 0,78$ года), МНФК периферической крови выделяли методом Воуит. Для оценки связывающей активности испытуемых соединений применялся метод радиолигандного анализа. Стероиды (50 нМ) инкубировали с МНФК в течение 72 ч и в супернатанте определяли количество цитокинов с помощью ИФА-наборов ("Вектор-Бест") по инструкции. Влияние пентаранов на жизнеспособность клеток оценивалось с помощью МТТ-теста. Статистическую обработку проводили с использованием программы обеспечения Statsoft Statistica и MS Excel.

Результаты. Все изученные прегна-D'-пентараны проявляют достаточно высокое сродство к рецепторам прогестерона клеток HeLa и МНФК. Препараты 19(E)-19-метоксиимино-3,20-диоксо-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен (III-873) и 16 α ,17 α -циклогексано-5 α H-прегнан-3,20-дион (IVк-100) не влияли на жизнеспособность МНФК и эффективно подавляли рост клеток HeLa. Кроме того, эти соединения стимулировали продукцию иммунокомпетентными клетками цитокина ФНО-альфа.

Заключение. Из 6 представителей прегна-D'-пентаранов мы выявили два наиболее перспективных соединения — 19(E)-19-метоксиимино-3,20-диоксо-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен (III-873) и 16 α ,17 α -циклогексано-5 α H-прегнан-3,20-дион (IVк-100). Указанные соединения при максимальном подавлении жизнеспособности клеток HeLa не оказывают цитостатического действия на иммунокомпетентные клетки и стимулируют продукцию последними цитотоксического цитокина — ФНО-альфа.

Ключевые слова: прегна-D'-пентараны, специфическое связывание, моноклеарная фракция клеток периферической крови (МНФК), клетки HeLa, ФНО-альфа, жизнеспособность клеток.

INFLUENCE OF PREGNA-D'-PENTARANES ON CELL CULTURES HELA AND MONONUCLEAR CELL FRACTION OF PERIPHERAL BLOOD

E.N. Kareva¹, I.S. Levina², L.E. Kulikova², O.S. Gorenkova³, A.E. Manyakhina⁴, N.A. Kotsyubinskaya¹, D.A. Tikhonov¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation; ²N. D. Zelinsky institute of organic chemistry, 119991, Moscow, Russian Federation; ³Moscow Regional Scientific Institute for Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russian Federation; ⁴Research and Production Company "Lytech", 107023, Moscow, Russian Federation

The aim of the study. The study of the binding *pregna-D'*-pentaran with progesterone receptors in the mononuclear cell fraction of peripheral blood (MNFK) and cell culture HeLa, assessment of the compounds impact on cells of these cultures and the level of TNF-alpha in MNFK.

Material and methods. Blood samples were taken from 32 patients with uterine cancer (average age $36,8 \pm 0,78$ years), peripheral blood MNFK isolated by Boyum. To assess the binding activity of the test compounds using the method of radioligand analysis. Steroids (50 nM) were incubated with MNFK within 72 hours and the amount of cytokines using ELISA kits ("Vector-Best") for instructions. Pentaranov impact on cell viability was assessed by MTT assay. Statistical processing was performed using Statsoft Statistica software and MS Excel.

Results. All studied *pregna-D'*-pentaran exhibit relatively high affinity for ER and HeLa cells MNFK, especially IV, III, who had practically no effect on the viability MNFK and effectively inhibited the growth of HeLa cells. These compounds also stimulate the production of immune cells cytokine TNF-alpha.

Conclusions. From 6 representatives of *pregna-D'*-pentaran we found two of the most promising compounds - (III-873) and 16a, 17a-cyclohexanol-5aH-pregnan-3,20-dione (IV-to-100). These compounds with maximum inhibition of HeLa cell viability do not have a cytostatic effect on the immune cells and stimulate the production of the latest cytotoxic cytokine TNF-alpha.

Key words: *pregna-D'*-pentaran, specific binding mononuclear fraction of peripheral blood cells (MNC) cells, HeLa, TNF-alpha, vitality.

Селективные лиганды рецепторов прогестерона (РП) используются в лечении различных онкогинекологических заболеваний. Среди синтетических прогестинов перспективным является класс биологически активных аналогов прогестерона (16a,17a-циклоалканопрогестеронов — *pregna-D'*-пентаранов) (рис. 1), созданный в лаборатории стероидов Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. Данные соединения обладают минимально искаженной по сравнению с нативным гормоном геометрией стероидного скелета, что приводит к близкому, но достоверно различающемуся сродству с РП экспериментальных животных и симпатности взаимодействия их комплексов с компетентным участком связывания ДНК и эффектом *in vivo* [1, 2, 3]. Среди полученных пентаранов выявлены как агонисты, так и антагонисты прогестерона, обладающие высоким терапевтическим и контрацептивным эффектами [4].

Первой и необходимой стадией действия прогестинов на клетки-мишени является их связывание с РП, что используется для скрининга новых активных соединений. Следующим шагом в исследовании потенциальных противоопухолевых соединений является анализ их влияния на жизнеспособность линий клеток. Стандартной тест-системой для этой цели являются линии опухолевых клеток репродуктивной системы женщины — MCF-7, HeLa и др. При выявлении соединений, подавляющих пролиферацию опухолевых клеток, следует также оценить их эффект на неизмененные клетки для минимизации побочных эффектов уже на стадии доклинических испытаний препаратов.

Целью настоящей работы является изучение связывания новой серии пентаранов I—VI (рис. 1; см. таблицу) с РП на двух моделях — мононуклеарной фракции клеток (МНФК) периферической крови и в культуре клеток HeLa, их влияния на выживаемость клеток этих культур и на уровень продукции ФНО-альфа МНФК. Первая модель является удобной и доступной для изучения действия стероидов, появившаяся в арсенале экспериментальной фармакологии после выявления РП в МНФК [5, 6], вторая модель широко используется для первичной оценки противоопухолевой активности новых соединений [7].

Для корреспонденции: Карева Елена Николаевна — д-р мед. наук, проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: elenakareva@mail.ru.

Материал и методы

Стероиды I—VI синтезированы в лаборатории стероидов Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. Забор крови из локтевой вены производили в первую фазу менструального цикла у 32 пациенток с миомой матки, проходивших обследование в отделении гинекологической эндокринологии МОНИИ-АГ. Возраст всех пациенток составил $36,8 \pm 0,78$ года. Условиями включения в исследование являлись неиспользование гормональных препаратов в течение трех последних месяцев, отсутствие тяжелой соматической патологии и выраженных метаболических нарушений. МНФК периферической крови выделяли стандартным методом [8]. Состав фракции: в среднем — Т-лимфоциты $57,0 \pm 3,5\%$, В-лимфоциты $14,7 \pm 1,0\%$, моноциты $6,1 \pm 0,8\%$, что находится в пределах референсных значений. Клетки HeLa получены из банка клеток Всероссийского научного центра молекулярной диагностики и лечения. Относительная связывающая активности испытуемых соединений в культурах клеток изучалась методом радиолигандного анализа [2, 9]. В стерильный планшет за сутки до исследования вносили спиртовой раствор ^3H -прогестерона («Amersham») из расчета в конечной концентрации 50 нМ. Для определения неспецифического связывания использовали 200-кратный избыток немеченого гормона («Sigma»). Специфическое связывание исследуемых соединений с РП оценивали по проценту вытеснения меченого прогестерона из комплекса с РП в присутствии 4 мкМ тестируемого вещества и 1 мкМ дексаметазона в среде инкубации. В качестве контроля (100% связывание) использовали прогестерон. В каждую лунку вносили 500 000—1 000 000 клеток выделенной фракции. Время инкубации составило 60 мин. Исследование проводили при 4°C. Отделение несвязанного стероида осуществляли фильтрацией через стеклянные фильтры GF/B («Whatman») с 5-кратной промывкой 100 объемами ледяного буфера. Изучение влияния стероидов (50 нМ) на цитокинопродукцию МНФК проводили в стерильных условиях (инкубация 72 ч при 37°C, 5% CO_2). Определение количества цитокинов в среде инкубации МНФК проводили с использованием ИФА-наборов («Вектор-Бест») по инструкции. Влияние пентаранов на жизнеспособность (метаболическую активность) клеток оценивалось с помощью МТТ-теста. Оптическую плотность контрольных образцов в отсутствие исследуемых соединений принимали за 100%

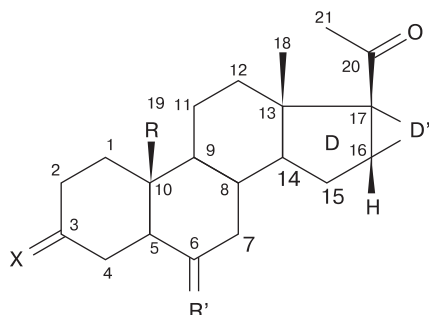


Рис. 1. Общая формула исследованных пентанов.

выживаемость клеток. Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения Statsoft Statistica и MS Excel.

Результаты и обсуждение

Результаты определения специфического связывания прегна-D'-пентанов I—VI с РП культур клеток HeLa и МНФК периферической крови представлена на рис. 2.

Максимальная связывающая активность с клетками HeLa была у соединения V (88 %). Далее по убыванию следуют пентаны III (86 %), IV (82 %), VI (76 %) и II (61 %). Наименее активным из данного ряда соединений оказался препарат I. Его специфическое связывание составило 55 %.

В случае с МНФК периферической крови максимальная связывающая активность с РП была у соединений I (104 %) и IV (103 %). Далее по убыванию следуют соединения III (99 %), V (77 %), VI (72 %) и II (67 %).

Таким образом, все изученные прегна-D'-пентаны проявляют достаточно высокое сродство к РП клеток HeLa и МНФК, вероятнее всего, за счет наличия дополнительного объемного заместителя в 16 α ,17 α -положениях стероидной молекулы, умножающего гидрофобные контакты лиганда с лигандсвязывающим доменом РП. В целом анализ связывания прегна-D'-пентанов с РП здоровых и опухолевых клеток показал снижение способности РП опухолевых клеток связывать прегна-D'-пентаны ($p \leq 0,005$).

Структура исследованных прегна-D'-пентанов

Номер	Стероид	D' (16 α ,17 α)	X	Двойная связь	R	R ₁
	Прогестерон	-	O	4,5	CH ₃	H ₂
I (992)	16 α ,17 α -спиропентанопрогестерон	>C<	O	4,5	CH ₃	H ₂
II (993)	3-оксим 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона	-(CH ₂) ₄ -	(E)NOH	4,5	CH ₃	H ₂
III (873)	19(E)-19-метоксиимино-3,20-диоксо-16 α ,17 α -циклогексанопрегн-4-ен	-(CH ₂) ₄ -	O	4,5	(E) CH=NOMe	H ₂
IV (к-100)	16 α ,17 α -циклогексано-5 α H-прегнан-3,20-дион	-(CH ₂) ₄ -	O	5 α H	CH ₃	H ₂
V (806)	6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексано-5 α H-прегнан-3,20-дион	-(CH ₂) ₄ -	O	5 α H	CH ₃	H, α CH ₃
VI (805)	6 α -метил-16 α ,17 α -циклогексано-5 β H-прегнан-3,20-дион	-(CH ₂) ₄ -	O	5 β H	CH ₃	H, α CH ₃

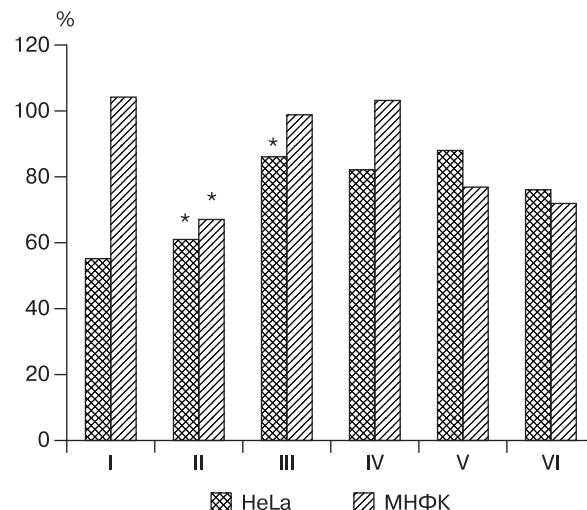


Рис. 2. Специфическое связывание препаратов с рецепторами прогестерона в культуре клеток HeLa и МНФК.

* — статистически достоверное отличие от связывания меченого прогестерона (100%) с рецепторами в присутствии избытка лиганда ($p \leq 0,001$).

Параллельно изучено влияние новых стероидных соединений на жизнеспособность опухолевых клеток и МНФК. Результаты представлены на рис. 3.

Наиболее эффективно подавляют жизнеспособность клеток HeLa соединения IV и III (на 48 и 44% соответственно), что соответствует их высокой связывающей активности с РП клеток HeLa. В то же время изученные препараты достоверно не влияют на пролиферативную активность МНФК, за исключением пентана II, который стимулирует пролиферацию клеток на 40% (см. рис. 3). Таким образом, все изученные соединения не оказывают отрицательного влияния на жизнеспособность патологически не измененных клеток (МНФК). Следовательно, вероятность проявления побочных эффектов, в частности иммуносупрессии, при использовании этих соединений в противоопухолевых целях мала. Конечно, для подтверждения этого предположения требуются дополнительные исследования в условиях *in vivo*.

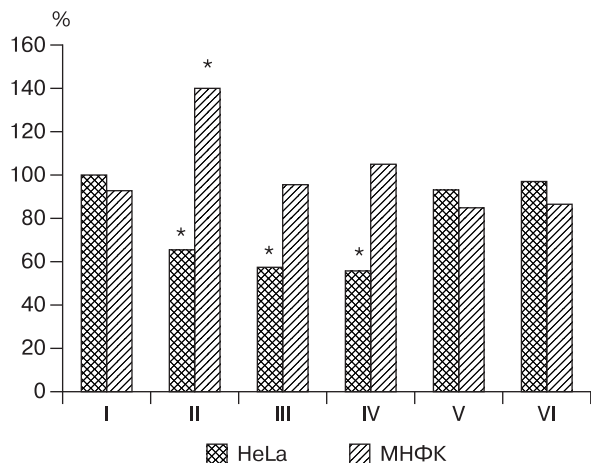


Рис. 3. Влияние прегна-D'-пентаранов на жизнеспособность клеток HeLa и МНФК (в %).

* — значение статистически достоверно отличается от такового в контрольной группе (100%; $p < 0,01$).

Учитывая те факты, что жизнеспособность клеток МНФК под действием пентаранов не изменяется и связывание стероидов с РП фракции высокое, мы вправе были ожидать их влияние на функциональную активность МНФК, в частности на цитокинопродукцию.

Результаты анализа влияния прегна-D'-пентаранов на уровень продукции провоспалительного цитокина (ФНО-альфа) МНФК пациенток представлены на рис. 4.

Как видно из представленных на рис. 4 данных, инкубация соединений IV и III с культурой клеток МНФ приводит к увеличению выработки ФНО-альфа на 25 и 20% соответственно.

Остальные соединения не вызывают значимых изменений в секреции ФНО-альфа. Таким образом, соединения, которые наиболее активно связываются с РП МНФК, вызывают достоверное изменение цитокинопродукции в этих клетках. Корреляционный анализ подтвердил рецепторопосредованность эффекта исследуемых стероидов на цитокинопродукцию ($r = 0,84$). Таким образом, соединения IV и III не только тормозят рост опухолевых клеток, но и стимулируют продукцию иммунокомпетентными клетками цитокина, известного своей способностью подавлять пролиферацию опухолевых клеток [10].

Сила связывания лиганда с рецептором не дает информации о направленности его действия, поэтому в дополнение к рецепторному анализу необходим контроль изменения функции клетки-мишени. В классической фармакологической схеме определение направленности действия соединения осуществляется путем сравнения эффектов исследуемых соединений с эффектом известного агониста (в данном случае прогестерона) на интересующий параметр. В нашем исследовании прогестерон достоверно уменьшает уровень выработки ФНО-альфа в культуре МНФК, что совпадает с данными литературы [9, 11]. Соединения III и IV, напротив, стимулируют продукцию цитокина; это позволяет нам утверждать, что данные соединения проявляют антипрогестагенную активность, по крайней мере в данной экспериментальной системе. Полученные данные хорошо вписываются в общую характеристику селективных модуляторов прогестерона, которые в зависимости от клеточного и тканевого контекста способны проявлять как агонизм, так и антагонизм по отношению к прогестерону.

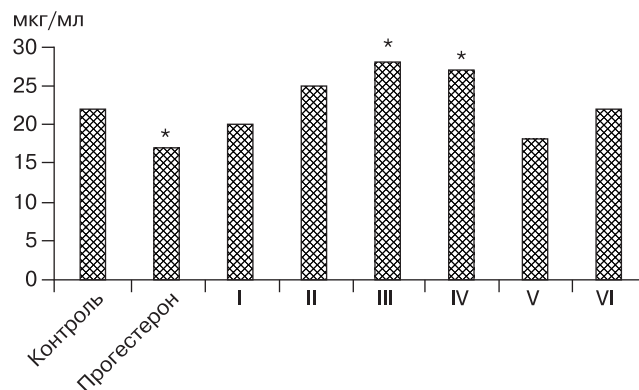


Рис. 4. Концентрация ФНО-альфа в культуре МНФК периферической крови у пациенток с миомой матки (в мкг/мл).

* — значение статистически достоверно отличается от контроля ($p < 0,01$).

Заключение

Сравнительное изучение свойств 6 представителей прегна-D'-пентаранов позволило нам выявить два наиболее активных соединения — 19(E)-19-метоксиимино-3,20-диоксо-16 α ,17 α -циклогексано-прегн-4-ен (III-873) и 16 α ,17 α -циклогексано-5 α H-прегнан-3,20-дион (IVк-100), перспективных для дальнейших доклинических испытаний. Указанные соединения при максимальном подавлении жизнеспособности клеток Hela не оказывают цитостатического действия на иммунокомпетентные клетки и стимулируют продукцию последними цитотоксического цитокина ФНО-альфа. Перечисленные свойства этих соединений свидетельствуют об их потенциальной пользе в онкогинекологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levina I.S., Pokrovskaya E.V., Kulikova L.E., Kamernitzky A.V., Kachala V.V., Smirnov A.N. 3- and 19-oximes of 16 α ,17 α -cyclohexanoprogesterone derivatives and interactions with progesterone receptor and other proteins. *Steroids*. 2008; 73: 815—27.
2. Pokrovskaya E.V., Levina I.S., Kamernitzky A.V. et al. DNA slows dissociation of progesterone receptor ligands complexes. *Steroids*. 2003; 68: 351—9.
3. Shchelkunova T.A., Rubtsov P.V., Levina I.S. et al. Pregna-D'-pentane structure influences progesterone receptor affinity for DNA. *Steroids*. 2002; 67: 323—32.
4. Камерницкий А.В., Левина И.С. Прегна-D'-пентараны — прогестины и антипрогестины. *Биоорганическая химия*. 2005; 31 (2): 115—29; (3): 199—209.
5. Bouman A., Heineman M.J., Faas M.M. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum. Reproduct. Update*. 2005; 11 (4): 411—23.
6. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. Пат. РФ № 2312354 «Способ диагностики эстроген- и прогестеронзависимой патологии гени- талий» от 10 дек. 2007.
7. Семейкин А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В., Ветчинкина В.Б., Атрошкин К.А., Банин В.В., Шимановский Н.Л. Изучение влияния новых прогестинов ряда пентаранов на жизнеспособность, экспрессию рецептора эпидермального фактора роста и апоптоз клеточных структур HeLa и MCF-7. *Химико-фармацевтический журнал*. 2008; 42 (5): 27—9.
8. Bøyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1968; 21 (Suppl. 97): 1—9.

9. Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y., Kurachi O., Gao Z., Nakago S., Yamada T. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids*. 2003; 68 (10—13): 817—24.
10. Kyurkchiev D., Ivanova-Todorova E., Hayrabedyan S., Altankova I., Kyurkchiev S. Female sex steroid hormones modify some regulatory properties of monocyte-derived dendritic cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58 (5): 425—33.
11. Kurachi O., Matsuo H., Samoto T., Maruo T. Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *J. Clin. Endocrinol.* 2001; 86 (5): 2275—80.
5. Bouman A., Heineman M.J., Faas M.M. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum. Reprod. Update*. 2005; 11 (4): 411—23.
6. Gasparyan N.D., Kareva E.N. The method of diagnosis estrogen- and progesterone dependent genitals pathology. Patent RF, N 2312354[^] 2007 (in Russian).
7. Semeykin A.V., Levina I.S., Kulikova L.E., Kamernitskiy A.V., Vetchinkina V.B., Atroshkin K.A., Banin V.V., Shimanovskiy N.L. Study the influence of a number of new progestins pentarano's on a viability, expression of epidermal growth factor receptor and apoptosis of cellular structures HeLa and MCF-7. *Chem.-Pharm.* 2008;42 (5): 27—9 (in Russian).
8. Böyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1968; 21 (Suppl. 97): 1—9.
9. Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y., Kurachi O., Gao Z., Nakago S., Yamada T. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids*. 2003; 68 (10—13): 817—24.
10. Kyurkchiev D., Ivanova-Todorova E., Hayrabedyan S., Altankova I., Kyurkchiev S. Female sex steroid hormones modify some regulatory properties of monocyte-derived dendritic cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58 (5): 425—33.
11. Kurachi O., Matsuo H., Samoto T., Maruo T. Tumor necrosis factor- α expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *J. Clin. Endocrinol.* 2001; 86 (5): 2275—80.

REFERENCES

Поступила 27.12.12

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.37-006.04-018.74-07

А.Ф. Лазарев¹, Ж.А. Доскалиев², С.Т. Олжаев²

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Цель исследования — определение степени эндотелиальной дисфункции в динамике периоперационного периода у больных раком головки поджелудочной железы во взаимосвязи с развитием и течением синдрома системного воспалительного ответа.

Обследовано 42 больных раком головки поджелудочной железы, подвергавшихся радикальному оперативному лечению.

Определялись параметры сосудистого эндотелия: количество циркулирующих эндотелиоцитов; содержание метаболитов NO в крови и их экскреция; содержание фактора Виллебранда в крови; уровень эндотелийзависимой вазодилатации; развитие синдрома системного воспалительного ответа.

Выявлено, что наличие признаков эндотелиальной дисфункции до проведения оперативного вмешательства соответствует повышению риска развития системного воспалительного ответа после операции, достоверно коррелирует с его составляющими симптомами.

Ключевые слова: рак головки поджелудочной железы; оперативное лечение; эндотелиальная дисфункция; осложнения.