

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco642394>

Состояние эндотелия сосудов микроциркуляции у пациентов с раком головки поджелудочной железы и его взаимосвязь с исходами оперативного лечения

С.Т. Олжаев¹, Я.Н. Шойхет², К.С. Титов³, А.Ф. Лазарев², Б.Ж. Аджибаев¹¹ Алматинская региональная многопрофильная клиника, Алматы, Казахстан;² Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия;³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Удельный вес злокачественных новообразований поджелудочной железы в структуре онкологической заболеваемости остаётся очень высоким. Аденокарцинома протока поджелудочной железы представляет собой агрессивное злокачественное новообразование с высокой летальностью.

Цель. Оценить эндотелиальную функцию микроциркуляторного русла у пациентов при операциях по поводу рака головки поджелудочной железы (РГПЖ) и сопоставить их с результатами хирургического лечения.

Материал и методы. С 2009 по 2022 г. проведено обсервационное проспективное рандомизированное исследование. Изучались две популяции: здоровые субъекты (контрольная группа, $n=40$) и пациенты с диагнозом РГПЖ (общая группа, $n=95$), которым была выполнена операция Уиппла. Исследовали функциональные параметры эндотелия сосудов микроциркуляторного русла: количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК); уровень фактора фон Виллебранда (vWF) и степень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Пациентов общей группы разделили на 2 подгруппы: основная — лапароскопический доступ ($n=44$) и группа сравнения — лапаротомный ($n=51$). В основной подгруппе дополнительно использовали терапевтическую коррекцию дисфункции эндотелия: аргинина глутамат в дозе 1,0 г/сут в комбинации с эналаприлом в дозе 2,5–5,0 мг/сут.

Результаты. В основной группе суммированные значения ЦЭК и vWF на этапах исследования значимо ниже ($7,0 \pm 1,4$ и $93,6 \pm 23,3$ соответственно), а значения ЭЗВД — выше ($9,8 \pm 3,2$) в отличие от контрольной группы ($p < 0,0001$). Использование способа коррекции ЭД в основной группе сопровождалось снижением значений ЦЭК и vWF в 4,2 ($p < 0,0001$) и 4,6 раза ($p < 0,0001$) соответственно и улучшением показателя ЭЗВД в 4,0 раза ($p < 0,0001$). Превышение числа ЦЭК более $7,0 \times 10^4$ кл./л; vWF более 120% и прирост ЭЗВД менее 10% на этапах исследования повышает риск формирования ранних послеоперационных осложнений в 2,7, 1,9 и 1,7 раза, соответственно $p < 0,0001$. Частота хирургических осложнений составила 28,4%, нехирургических — 24,2%. Госпитальная летальность составила 5,3%. В основной группе количество гнойно-септических осложнений меньше в 2,5 раза, уровень нехирургических осложнений — в 3,1 раза в отличие от группы сравнения ($p < 0,05$).

Заключение. Комбинированное использование терапевтической коррекции эндотелия и лапароскопической оперативной техники оказывает протективное действие на эндотелий сосудов микроциркуляции у пациентов РГПЖ и снижает риск появления ранних послеоперационных осложнений. Показана зависимость между исходным состоянием эндотелия сосудов и вероятностью развития как ранних послеоперационных осложнений, так и отдалённых неблагоприятных событий в виде рецидивов и/или метастазов.

Ключевые слова: рак головки поджелудочной железы; операция; эндотелий; послеоперационные осложнения; фактор фон Виллебранда.

Как цитировать:

Олжаев С.Т., Шойхет Я.Н., Титов К.С., Лазарев А.Ф., Аджибаев Б.Ж. Состояние эндотелия сосудов микроциркуляции у пациентов с раком головки поджелудочной железы и его взаимосвязь с исходами оперативного лечения // Российский онкологический журнал. 2024. Т. 29, № 4. С. 282–294.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco642394>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco642394>

Microvascular Endothelium in Patients with Pancreatic Head Cancer and Relationship with Surgical Outcomes

Saykhat T. Olzhayev¹, Yakow N. Shoykhet², Konstantin S. Titov³, Aleksander F. Lazarev², Baurzhan J. Adjibayev¹

¹Almaty regional multidisciplinary clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan;

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The proportion of pancreatic cancer remains high in the overall cancer incidence. Pancreatic ductal adenocarcinoma is a highly aggressive and lethal tumor.

AIM: To evaluate the microvascular endothelial function in patients undergoing pancreatic head cancer surgery and to establish a correlation with surgical outcomes.

MATERIALS AND METHODS: A prospective observational randomized study was conducted from 2009 to 2022. The study included two cohorts: healthy subjects (control group, $n=40$) and patients diagnosed with pancreatic head cancer (patient group, $n=95$) who underwent a Whipple procedure. The assessment of the functional parameters of the microvascular endothelium included measurements of circulating endothelial cell count, von Willebrand factor (vWF), and endothelium-dependent vasodilation.

The patient group was divided into two subgroups: the main subgroup included patients who underwent a laparoscopic Whipple procedure ($n=44$) and the comparison subgroup consisted of those who underwent laparotomy ($n=51$).

In the main subgroup, patients were administered a combination of arginine glutamate (1.0 g daily) and enalapril (2.5–5.0 mg daily) for the treatment of endothelial dysfunction.

RESULTS: In the main group, sums of circulating endothelial cell and vWF were significantly lower (7.0 ± 1.4 and 93.6 ± 23.3 , respectively), whereas endothelium-dependent vasodilation was higher (9.8 ± 3.2) as compared to the control group ($p < 0.0001$). In the population of the main subgroup who received endothelial dysfunction treatment, a 4.2- and 4.6-fold reduction in circulating endothelial cell and vWF levels, respectively, was observed ($p < 0.0001$ for both). Additionally, a 4.0-fold increase in endothelium-dependent vasodilation was documented ($p < 0.0001$). The circulating endothelial cell count of more than 7.0×10^4 cells/L, vWF of more than 120%, and less than 10% increase in endothelium-dependent vasodilation during the study period increase the risk of early postoperative complications by 2.7, 1.9, and 1.7 times, respectively ($p < 0.0001$). The incidence of surgical and non-surgical complications was 28.4 and 24.2%, respectively. The in-hospital mortality rate was 5.3%. In the main subgroup, the incidence of septic and non-surgical complications was 2.5 and 3.1 times lower, respectively, than in the comparison subgroup ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: The combination of endothelial dysfunction treatment and laparoscopic surgical technique has been shown to have a protective effect on the microvascular endothelium in patients with pancreatic head cancer, reducing the risk of early postoperative complications. The baseline vascular endothelial function has been demonstrated to correlate with the risk of early postoperative complications and long-term adverse events, including relapses and/or metastases.

Keywords: pancreatic head cancer; surgery; endothelium; postoperative complications; von Willebrand factor.

To cite this article:

Olzhayev ST, Shoykhet YN, Titov KS, Lazarev AF, Adjibayev BJ. Microvascular Endothelium in Patients with Pancreatic Head Cancer and Relationship with Surgical Outcomes. *Russian Journal of Oncology*. 2024;29(4):282–294. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco642394>

ОБОСНОВАНИЕ

Аденокарцинома протока поджелудочной железы — агрессивное злокачественное новообразование с высокой летальностью [1], при этом 5-летняя выживаемость составляет 8% при использовании традиционных методов лечения — химиотерапии, радиотерапии и хирургии [2].

По данным P. Bailey и соавт., при раннем обнаружении рака поджелудочной железы (РПЖ) хирургическая резекция первичной опухоли с последующей комбинированной химиотерапией может обеспечить 5-летнюю общую выживаемость 30–50% [3]. Другие авторы считают, что РПЖ ограничен к воздействию химиотерапии и не имеет эффективных методов таргетной терапии [4]. Учитывая это, многие исследователи рекомендуют изучать механизм метастазирования, углублять поиск биомаркёров для раннего выявления и определения новых терапевтических мишеней РПЖ [5, 6].

Не подлежит сомнению, что взаимосвязь между злокачественными и нетрансформированными клетками, определяющая микроокружение опухоли, представляет собой высокопластичную экосистему, которая поддерживает рост и распространение опухоли на различных стадиях канцерогенеза [7, 8].

Помимо опухолевых клеток, микроокружение солидной опухоли включает в себя сложный интерстициальный внеклеточный матрикс и содержит различные стромальные клетки, которые рекрутируются из окружающих тканей и из костного мозга: фибробласты [9], клетки иммунной системы, перициты, эндотелиальные клетки (ЭК) крови и лимфатических сосудов [10]. Рост сосудов опосредован ангиогенезом, который участвует в пролиферации, миграции и созревании ЭК [11, 12]. Нарушение метаболизма ЭК способствует сосудистым расстройствам через эндотелиальную дисфункцию (ЭД) или избыточный ангиогенез [13].

Многочисленные исследования связывают периферическую микрососудистую дисфункцию, оценённую по реактивности плечевой артерии, с повышенным риском послеоперационных осложнений [14, 15]. В частности, повышенные уровни фактора фон Виллебранда (vWF) у онкологических пациентов могут не только способствовать коагулопатии, связанной с раком, но также опосредовать прогрессирование рака и метастазирование посредством экспрессии vWF, демонстрируя при этом высокое связывание с ЭК и тромбоцитами, а также повышенную экстравазацию через эндотелиальный барьер [16–18].

Таким образом, всё большее признание получает тот факт, что дисфункция сосудистых ЭК — одна из ключевых движущих сил метастазирования опухолей, а терапевтические стратегии, нацеленные на эти клетки, имеют потенциал в противоопухолевой терапии [19].

Цель исследования — изучить состояние эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла

у пациентов при операциях по поводу рака головки поджелудочной железы (РГПЖ) и сопоставить их с результатами хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное, одноцентровое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование. Дизайн исследования выполнен согласно рекомендациям CONSORT.

Критерии соответствия

Проводилось изучение двух популяций: практически здоровых лиц (контрольная группа, $n=40$); пациентов с диагнозом РГПЖ (общая группа, $n=95$).

Общие критерии включения в исследование:

- исходное удовлетворительное общее состояние;
- компенсация сопутствующей патологии;
- отсутствие какой-либо онкопатологии;
- возраст от 40 до 65 лет;
- согласие пациентов на анонимное использование результатов, полученных в рамках научного исследования.

Критерии невключения пациентов контрольной группы в исследование:

- возраст пациентов менее 40 лет и более 65 лет;
- наличие отягощённого аллергологического анамнеза;
- наличие психосоматических расстройств;
- отказ от использования результатов, полученных в рамках научного исследования;
- наличие некомпенсированной сопутствующей патологии.

Критерии включения пациентов с РГПЖ в исследование:

- диагноз РГПЖ II и III клинической стадии (согласно 8-му пересмотру международной классификации TNM 2017 г.);
- возраст от 40 до 75 лет;
- предстоящее хирургическое вмешательство;
- наличие информированного согласия пациента и ближайших родственников на оперативное вмешательство и анестезиологическое пособие;
- наличие информированного согласия пациента и ближайших родственников на применение *in vivo* методики лекарственной терапии с использованием аргинина глутамата («Вазотон», Россия);
- согласие пациентов на анонимное использование результатов, полученных в рамках научного исследования;
- исходное общее состояние относительно удовлетворительное или средней степени тяжести;
- отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

Критерии не включения пациентов с РГПЖ в исследование:

- диагноз РГПЖ в стадии T4bN0-1M1; T4bN2-3M0 и T4bN2-3M1, согласно классификации TNM;
- возраст пациентов менее 40 лет и более 75 лет;
- отсутствие информированного согласия пациента и ближайших родственников на оперативное вмешательство и анестезиологическое пособие;
- отсутствие информированного согласия пациента и ближайших родственников на применение *in vivo* методики лекарственной терапии с использованием аргинина глутамата («Вазотон», Россия);
- исоматические заболевания в стадии декомпенсации [ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения; артериальная гипертензия (АГ) 2–3-й степени, с высоким или очень высоким риском; постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность 1–2-й степени; сахарный диабет в стадии декомпенсации; хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²; бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью; перенесённый острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее одного года; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.);
- отягощённый аллергологический анамнез;
- психосоматические расстройства;
- отказ от использования результатов научного исследования;
- исходное общее состояние тяжёлой степени тяжести.

Критерии исключения пациентов с РГПЖ из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе ($n=5$);
- индивидуальная непереносимость препарата (аргинина глутамата: $n=1$);
- изменение объёма операции ($n=2$);
- несоответствие критериям включения ($n=5$);
- летальный исход на любом этапе исследования ($n=4$).

Условия проведения

Исследование проведено на базе Алматинской региональной многопрофильной клиники Республики Казахстан.

Продолжительность исследования

Запланированная продолжительность периода включения в исследование составила 10 лет, с 2009 по 2019 гг.

Для изучения динамики исследуемых показателей определены следующие этапы исследования: 1-й этап — исходные данные (за 3 сут до операции); 2-й этап — через 24 ч после операции; 3-й этап — через 3 сут после операции; 4-й этап — 7-е сутки после операции.

Продолжительность наблюдения включала в себя период с 2009 по 2022 гг. Период наблюдения начинался с момента поступления пациента на оперативное лечение и продолжался до 3 лет.

В 2010 г. Республика Казахстан подписала Болонскую декларацию, в связи с чем в 2011 г. принят ныне действующий приказ МОН РК от 31 марта 2011 г. №127 «Об утверждении Правил присуждения степеней», исключивший возможность защиты диссертации через формат соискательства для утверждённых научных работ.

Результаты данного исследования — итог многолетней научно-исследовательской работы и представлены в рамках завершённой диссертационной работы автора на актуальную тему «Эндотелиальная дисфункция и её коррекция при хирургическом лечении злокачественных опухолей абдоминальной локализации», выполненной в рамках соискательства с прикреплением к Казахстанско-Российскому медицинскому университету.

Описание медицинского вмешательства

Всем участникам исследования проводилось общеклиническое обследование и дополнительные исследования по показаниям согласно утверждённым протоколам диагностики. Лабораторное обследование включало изучение общего анализа крови; биохимического анализа; коагулограммы; общего анализа мочи и копрограммы.

Оценивали функциональное состояние сосудистого эндотелия микроциркуляции: количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК); уровень vWF и степень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЗЗВД). Все пациенты подвергались радикальному хирургическому лечению — операции Уиппла с лимфодиссекцией в объёме D2 или D3. При выполнении эндоскопических вмешательств применялось оборудование экспертного класса (KARL STORZ SE&Co. KG, Германия). Использовали методику комбинированной многокомпонентной анестезии в условиях искусственной вентиляции лёгких: методика low flow inhalation anesthesia (низкопоточная ингаляционная анестезия) на основе титрования севофлурана в дозе 0,5–1,5 об% с учётом данных капнографии и детерминанты «минимальная альвеолярная концентрация — МАК» и total intravenous anesthesia (тотальная внутривенная анестезия) на основе пропофола в дозе 2,5–4,0 мг/кг/ч и фентанила в дозе 1,8–3,0 мкг/кг/ч. У 50 пациентов с III стадией (52,6%) использовали индукционную химиотерапию. Общее число курсов составило при схеме FOLFIRINOX от 4 до 9, в среднем 6; при режиме GP и GemOX — от 3 до 6, в среднем 4. Полный курс предоперационной химиотерапии, требующий продолжения в течение 6 мес., прошли 35 пациентов, в остальных 15 случаях пациенты переключены на этап хирургического лечения. В адьювантном режиме 35 пациентов, получивших полный курс противоопухолевой цитостатической терапии в индукционном режиме, переведены в статус

динамического наблюдения. Остальным пациентам проведены адьювантные курсы химиотерапии.

Терапевтический способ коррекции дисфункции эндотелия микроциркуляции заключался в использовании аргинина глутамата из группы аминокислот в дозе 1,0 г/сут, внутривенно, медленно, с 08:00 до 10:00, в течение 30 дней, в сочетании с энтеральным приёмом эналаприла из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в дозе 2,5–5,0 мг/сутки, в 07:00. Показаниями для назначения эналаприла являлись наличие АГ 1–2-й степени с риском от низкого до высокого; фактора риска от 0 до 3 и при отсутствии признаков сердечной недостаточности (СН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (от англ. *New York Heart Association Functional Classification* — NYHA), а также недостаточность кровообращения I–II функционального класса у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне ИБС с сохранённой фракцией сердечного выброса и без признаков СН при условии отсутствия АГ в анамнезе. Комбинированная лекарственная коррекция начиналась в основной группе за 3 дня до даты операции. Длительность применения аргинина глутамата составила 1 мес., а для эналаприла колебалась в пределах от 1 до 3 мес. в зависимости от стабилизации артериального давления либо изменения схемы гипотензивной терапии в послеоперационном периоде.

Основной исход исследования

Для анализа динамики вышеуказанных параметров и изучения их прогностической значимости в исходах оперативного лечения мы рассчитали условную точку отсечения. Для определения её числовых значений использовали исходные средние значения показателей ЦЭК, vWF и ЭЗВД лиц контрольной группы.

Точка отсечения для ЦЭК определена как $7,0 \times 10^4$ кл./л, при этом значения выше 7,0 расценивались как «отрицательный» результат, а меньше 7,0 — как «положительный».

Точка отсечения для vWF принята как 120%. Показатели выше 120 принимались за «отрицательные» значения, ниже 120 — за «положительные».

Точка отсечения для ЭЗВД составила 10%. Значения процентного прироста диаметра плечевой артерии выше 10% оценивали как «положительный» исход, т.е. наличие адекватной вазодилатации плечевой артерии при проведении пробы на гиперемию, а значения ниже 10% — как «отрицательный» исход, что расценивалось как преобладание вазоконстрикции.

Таким образом, общее количество случаев выше соответствующей точки отсечения, равно как и ниже таковой, в общей группе РГПЖ и в подгруппах (основная и сравнения), зарегистрированных на всех этапах исследования, изучалось в аспекте влияния соответствующего показателя на частоту и риск возникновения послеоперационных осложнений.

Дополнительные исходы исследования

Рассчитанные точки отсечения использовали также для изучения прогностического влияния указанных показателей на частоту послеоперационных тромботических осложнений.

Анализ в подгруппах

Пациентов с РГПЖ ($n=95$) распределили на 2 подгруппы в зависимости от способа оперативного доступа: основная — использовали лапароскопический доступ ($n=44$) и сравнения, в которой применяли традиционный лапаротомный доступ ($n=51$). Между этими подгруппами не отмечалось достоверных отличий по возрасту, полу, стадии новообразования, локализации опухоли и сопутствующей патологии.

В основной подгруппе дополнительно использовали лекарственную терапию, направленную на профилактику и коррекцию ЭД.

Методы регистрации исходов

Для оценки состояния эндотелия сосудов микроциркуляторного звена у всех субъектов исследования использованы следующие методики: тест на ЭЗВД с реактивной гиперемией. *Выявление изменения поперечного размера просвета а. brachialis при использовании пробы с реактивным покраснением (эндотелий-зависимая реакция) проводилось линейным способом*, предложенным D. Celermajer и соавт. [20], в модификации Д.А. Затеищикова и соавт. [21]. Для исследования использовали аппараты ультразвуковой доплерографии с линейным датчиком, с частотой фазированной решётки в пределах от 7 до 7,5 МГц. Средние показатели ЭЗВД плечевой артерии у взрослых здоровых добровольцев варьируют в пределах от $8,23 \pm 4,51$ до $13,32 \pm 0,6\%$ [22]. Рассчитывали отношение прироста диаметра плечевой артерии после пробы к её диаметру до пробы в %, что составило эндотелий-зависимую (постокклюзионную) вазодилатацию плечевой артерии.

Для количественного обнаружения находящихся в сыворотке крови ЦЭК использована методика J. Hladovec [23] в интерпретации Н.Н. Петрищева и соавт. [24], основанная на изоляции десквамированных эндотелиальных клеток вместе с тромбоцитами, с последующей АДФ-зависимой агрегацией тромбоцитов. Количество ЦЭК подсчитывали с помощью фазово-контрастной микроскопии после предварительной окраски ЦЭК 0,1% водным раствором метиленового синего [24]. По данным различных авторов в крови у здоровых субъектов количество ЦЭК, определённых по методике J. Hladovec и соавт. (1978 г.), разнятся: так, по данным М.С. Табарова и соавт. (2023 г.) значения находятся в пределах от 2×10^4 до 4×10^4 кл./л плазмы крови, при этом авторы указывают на высокую специфичность определения ЦЭК данным способом; в свою очередь, В.И. Козловский и соавт. (2008 г.) определили количество ЦЭК у здоровых лиц как значение 59 ± 17 кл./100 мкл [25];

О.В. Инамова и соавт. (2003 г.) значения ЦЭК у здоровых доноров рассчитали как $5,8 \pm 0,4 \times 10^4$ кл/л, а Л.Г. Краснова и соавт. (2004 г.) в своём изобретении предложили диагностировать ЭД при значении показателя ЦЭК выше $2,77 \times 10^5$ кл./л.

Для количественной оценки vWF определяли агрегацию тромбоцитов с ристоцетином в плазме по способу G. Born [26]. В плазме здоровых лиц уровень агрегационной активности тромбоцитов под действием ристоцетина составляет 55–90%. Референсные значения vWF находятся в пределах 60–140%. В основе метода лежит установленный факт, что тромбоциты, обработанные раствором формалина, сохраняют способность к ристоцетин-агглютинации в присутствии vWF, но не подвержены ни спонтанной агрегации, ни агрегации под влиянием физиологических индукторов процесса (аденозиндифосфата, адреналина, тромбина и др.). Определение выполнялось на фотоэлектрокалориметре Hydrasis с использованием набора HIDRAGEL 5 von Willebrant Multimeres. Общепринято, что и степень, и скорость ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов находится в пределах 50–70% оптической плотности, при этом размер агрегатов составляет 3,0–5,0 мкм [27].

Этическая экспертиза

Исследование проведено с одобрения локального этического комитета Казахстанско-Российского медицинского университета (протокол заседания №1 от 15 января 2009 г.; регистрационный №10) в рамках научной работы на тему «Эндотелиальная дисфункция и её коррекция при хирургическом лечении злокачественных опухолей абдоминальной локализации» по специальности «онкология, лучевая терапия». Тема диссертационной работы утверждена на межкафедральном заседании (протокол №2 от 21 сентября 2009 г.) в соответствии с планом научно-исследовательской работы Казахстанско-Российского медицинского университета. Исследование соответствует этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве пациента, заложенным в Хельсинкской декларации (VII пересмотр, 64-я сессия Генеральной Ассамблеи ВОЗ, Бразилия, 2013 г. и соответствует положениям Руководства по надлежащей клинической практике (ICH GCP — Guideline for Good Clinical Practice), которое является документом версии E6 4-й Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH).

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

H_0 (нулевая гипотеза): 95% односторонний доверительный интервал (ДИ) соотношения эффекта исследуемого и тестируемого препаратов меньше или равен 0,8;

H_1 (альтернативная гипотеза): 95% односторонний ДИ соотношения эффекта исследуемого и тестируемого препаратов превышает 0,8.

Для расчёта выборки исследования были приняты уровни альфа-ошибки 0,05 и бета-ошибки 0,2 (что соответствует 80% мощности исследования), граница не меньшей эффективности по оценке бинарного ответа (наличие полного клинического и микробиологического ответа) — 20%, ожидаемая эффективность вмешательства в обеих группах — не меньше 90%.

Выборка из 40 пациентов (по 20 в каждой группе) является достаточной для доказательства альтернативной гипотезы (опровержения нулевой гипотезы) при уровне значимости менее 0,05 и мощности исследования 80%.

Расчёт выборки был выполнен по следующей методике:

для показателя эффективности сформулирована следующая статистическая гипотеза:

$$H_0: \epsilon \leq \delta$$

и соответствующая ей альтернативная гипотеза:

$$H_1: \epsilon > \delta,$$

где $\epsilon = p_1 - p_2$ (разница частот бинарного ответа в группе тестируемого препарата и сравнения);

p_1 — частота бинарного ответа (первичной конечной точки) в группе тестируемого препарата;

p_2 — частота бинарного ответа (первичной конечной точки) в группе сравнения;

δ — граница не меньшей эффективности.

Для данной нулевой гипотезы с учётом дизайна исследования и характера конечной точки размер групп исследования (тестируемого препарата и препарата сравнения) будет рассчитываться по формулам:

$$n_1 = kn_2 \text{ и } n_2 = (Z_\alpha + Z_\beta)^2 / (\epsilon - \delta)^2 [p_1 \times (1 - p_1) / k + p_2 \times (1 - p_2)],$$

где n_1 — величина основной группы (тестируемый препарат);

n_2 — величина контрольной группы;

k — отношение основной группы и группы препарата сравнения (в случае равного объёма групп $k=1$);

Z_α и Z_β — значения z- функции для установленных параметров ошибки первого рода (α) и ошибки второго рода (β).

Для исследуемых гипотез уровень значимости и ДИ планируется рассчитывать как односторонние, а статистическая значимость различий будет по умолчанию односторонней и относиться к уровню статистической значимости 0,05 (если не указано дополнительно), с округлением до двух десятичных знаков.

Уровни значимости и ДИ для других анализируемых признаков планируется рассчитывать как двусторонние, и статистическая значимость различий будет по умолчанию двусторонней и относиться к уровню значимости 0,05 (если не указано дополнительно), с округлением до двух десятичных знаков. Промежуточный анализ не предусмотрен.

Методы статистического анализа данных

- а) прикладные пакеты статистических программ STATISTICA 9.0 (StatSoft Inc, США) и SPSS Statistics v.23 (IBM, США), а также пакет программ MedCalc® (MedCalc Software Ltd, Бельгия);
- б) для количественных данных использовали t-критерий Стьюдента с вычислением таких показателей, как среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум;
- в) для категориальных (атрибутивных) данных вычисляли частоту и долю в процентах, с использованием критерия Фишера и χ^2 , ДИ 95%.

Для оценки прогностической значимости признака по отношению к изучаемым явлениям использовали непараметрический метод: отношение шансов (ОШ, англ. odds ratio — OR) рассчитывается как ОШ развития определённого клинического исхода в основной группе к шансам его развития в контрольной группе. Чем ближе значение ОШ к 1, тем меньше различий в эффективности вмешательств, применявшихся в основной и контрольной группах.

Относительный риск (ОР, англ. relative risk — RR) — это отношение вероятностей развития определённого исхода в группах сравнения. При ОР >1 вероятность развития этого исхода в основной группе выше, чем в контрольной, а при ОР <1 — ниже.

Критерий Манна–Уитни для независимых выборок (в зависимости от нормальности распределения данных) использовали для оценки значимости различий двух групп; критерий знаковых рангов Уилкоксона — для связанных выборок при сравнении значений показателей (например, до и после лечения).

Для определения статистической значимости сравниваемых признаков использовали критерий Пирсона (показатель соответствия) при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью расчёта коэффициента линейной корреляции Пирсона (r) с учётом ошибки коэффициента корреляции (m). Данные представлены в виде среднего значения с соответствующим

95% ДИ и стандартным отклонением для нормального распределения ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В табл. 1 представлены исходные данные пациентов с РГПЖ из основной группы и группы сравнения. Средний возраст в общей группе РГПЖ составил $61,7 \pm 5,1$ года.

Степень тяжести исходного общего состояния пациентов соответствовала удовлетворительной у 69,5% ($n=66$), а средняя степень тяжести составила 30,5% ($n=29$; $p < 0,001$). Не выявлено статистически значимых различий по полу и возрасту, по частоте II и III клинических стадий рака, а также по исходному статусу общего состояния пациентов между основной и группой сравнения.

Основные результаты исследования

В табл. 2 представлены исходные средние значения показателей ЦЭК, vWF и ЭЗВД у пациентов из контрольной группы и у 95 пациентов общей группы РГПЖ.

Наблюдались значимые исходные различия по числу ЦЭК и уровню vWF между данными контрольной группы и общей группы пациентов с РГПЖ. Значения прироста диаметра плечевой артерии в общей группе РГПЖ достоверно отличались от показателей в контрольной группе.

Для использования показателей ЦЭК, vWF и ЭЗВД в расчётах производили выборку всех значений на этапах исследования в подгруппах, с отклонениями от соответствующей для каждого показателя точки отсечения.

Проведён анализ прогностической значимости средних значений ЦЭК, vWF и ЭЗВД, полученных на 2-, 3- и 4-м этапах, в обеих группах (табл. 3).

Выявлена достоверная разница по средним суммарным значениям показателей концентрации ЦЭК, vWF и ЭЗВД между изученными подгруппами РГПЖ. Комбинированное использование в основной подгруппе РГПЖ лапароскопического оперативного доступа и дополнительно

Таблица 1. Общее состояние, стадийность и распределение по полу и возрасту в основной группе и группе сравнения, $n/\%$

Table 1. General condition, staging and distribution by sex and age in control group and in comparison group, $n/\%$

Параметр	Группы	
	Основная ($n=44$)	Сравнения ($n=51$)
Пол	Мужчины	23/52,3
	Женщины	21/47,7
Возраст, лет	41–60	22/50,0
	61–75	22/50,0
Стадия рака	II	20/45,5
	III	24/54,4
Состояние	Удовлетворительное	29/65,9
	Средней тяжести	15/34,1

Таблица 2. Исходные уровни количества циркулирующих эндотелиальных клеток, фактора фон Виллебранда и эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов контрольной и общей группы, М±SD

Table 2. Baseline levels of circulating endothelial cells, von willebrand factor and endothelium-dependent vasodilation in the main group and in the general group, M±SD

Показатель	Контрольная группа (n=40)	Общая группа (n=95)
Количество циркулирующих эндотелиальных клеток, ×10 ⁴ кл./л	1,8±0,8	8,9±2,3*
Фактор фон Виллебранда, %	51,3±16,7	135,7±16,6*
Эндотелий-зависимая вазодилатация, %	12,7±3,7	8,4±1,5*

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Note. * p -value < 0.05 compared with control group.

Таблица 3. Суммированные (2-, 3- и 4-й этапы) средние значения циркулирующих эндотелиальных клеток, фактора фон Виллебранда и эндотелий-зависимой вазодилатации в основной группе сравнения, М±SD

Table 3. Summarized (stages 2, 3, and 4) mean values of circulating endothelial cells, von willebrand factor and endothelium-dependent vasodilation in the main and comparison group, M±SD

Показатель	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=51)	Статистический показатель	p
Количество циркулирующих эндотелиальных клеток, ×10 ⁴ кл./л	7,0±1,4*	8,6±2,0	t-критерий Стьюдента	<0,0001
			OR=4,2	<0,0001
			RR=2,7	<0,0001
Фактор фон Виллебранда, %	93,6±23,3*	120,5±21,5	t-критерий Стьюдента	<0,0001
			OR=4,6	<0,0001
			RR=1,9	<0,0001
Эндотелий-зависимая вазодилатация, %	9,8±3,2*	7,0±1,9	t-критерий Стьюдента	<0,0001
			OR=4,0	<0,0001
			RR=1,7	<0,0001

Примечание. * $p < 0,001$ для t-критерия Стьюдента в отличии от группы сравнения.

Note. * p -value $< 0,001$ compared with comparison group, Students' t-test.

предложенного нами способа коррекции ЭД приводило к снижению концентрации ЦЭК и vWF в 4,2 (OR=4,2, $p < 0,0001$) и 4,6 (OR=4,6, $p < 0,0001$) раза соответственно, а также к нормализации показателя ЭЗВД в 4,0 (OR=4,0, $p < 0,0001$) раза. При анализе данных в подгруппах выявлено, что превышение концентрации ЦЭК более 7,0 на 10⁴ кл./л; vWF более 120% и уменьшение прироста диаметра ПА (ЭЗВД) ниже 10% на любом из указанных этапов исследования приводило к возрастанию риска формирования ранних послеоперационных осложнений в 2,7 (RR=2,7, $p < 0,0001$); 1,9 (RR=1,9, $p < 0,0001$) и 1,7 (RR=1,7, $p < 0,0001$) раза соответственно.

Проведён анализ структуры послеоперационных осложнений (хирургических и нехирургических), в том числе отдалённого периода наблюдения и летальности (табл. 4).

Общее количество нехирургических осложнений после оперативных вмешательств при РГПЖ составило 24,2% без включения тромбоэмболических осложнений. В свою очередь, уровень хирургических осложнений достигал 28,4%. В основной подгруппе пациентов частота осложнений как хирургических, так и нехирургических значимо меньше, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,05$). По количеству метастазов и рецидивов значимые различия между подгруппами наблюдались только по уровню

метастазирования ($p < 0,05$), при этом общее количество метастазов и рецидивов в основной подгруппе с наблюдением до 3 лет составило 9 случаев (20,4%), в подгруппе сравнения 15 (29,4%). В послеоперационном периоде при сроке наблюдения до 1 мес. госпитальная летальность в группе РГПЖ составила 5,3%.

В табл. 5 представлены данные о взаимосвязи между зарегистрированными осложнениями раннего и позднего послеоперационного периодов и летальностью в межгрупповом аспекте.

Выявлены значимые различия между группами по всем ранним хирургическим и нехирургическим осложнениям ($p < 0,05$). По количеству тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии, а также рецидивов и летальности отличий между группами не обнаружено. В основной группе, в которой использовали способ коррекции ЭД на фоне лапароскопического оперативного доступа, отмечалось снижение количества хирургических осложнений в 2,5 раза, нехирургических осложнений — в 3,1 раза. Применение комбинации лапароскопического доступа и терапии, направленной на профилактику и коррекцию ЭД, приводило к снижению риска развития хирургических осложнений в 1,4 раза и нехирургических — в 1,8 раза.

Таблица 4. Структура всех осложнений и летальности у пациентов с раком головки поджелудочной железы в группах, n/%**Table 4.** The structure of all complications and mortality in patients with pancreatic head cancer in groups, n/%

Вид осложнения	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=51)
Хирургические		
Несостоятельность анастомоза	2/4,5	4/7,8
Анастомозит	1/2,3	1/1,9
Поддиафрагмальный абсцесс	0/0	1/1,9
Нагноение раны	4/9,1	3/5,9
Острый панкреатит (панкреонекроз)	1/2,3	2/3,9
Кровотечение	1/2,3	2/3,9
Госпитальная пневмония	2/4,5	3/5,9
Итого	11/25,0*	16/31,4
Нехирургические		
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	2/4,5	2/3,9
Острая почечная недостаточность	1/2,3	4/7,8
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови	3/6,8	5/9,8
Дыхательная недостаточность	2/4,5	4/7,8
Итого	8/18,2*	15/29,4
Тромбоэмболические осложнения		
ТГВ и ТЭЛА	1/2,3	2/3,9
Образование метастазов	3/6,8*	7/13,7
Выявление рецидивов	6/11,4	8/15,7
Госпитальная летальность	2/4,5	3/5,9

Примечание. * $p < 0,05$ в отличие от группы сравнения. ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии.

Note. * p -value < 0.05 compared with comparison group. ТГВ — deep veins thrombosis, ТЭЛА — pulmonary embolism.

Таблица 5. Результаты анализа взаимосвязи между осложнениями и летальностью у пациентов основной группы и группы сравнения, %**Table 5.** Result of the analysis of the relationship between complications and mortality in patients of the main group and the comparison group, %

Показатель	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=51)	Статистический показатель	p
Все хирургические осложнения	25,0*	31,4	χ^2 Пирсона — 5,841	$< 0,05$
			OR=2,5	$< 0,05$
			RR=1,4	$< 0,05$
Все нехирургические осложнения	18,2*	29,4	χ^2 Пирсона — 8,372	$< 0,001$
			OR=3,1	$< 0,001$
			RR=1,8	$< 0,001$
Метастазирование	6,8*	13,7	χ^2 Пирсона — 4,392	$< 0,05$
			OR=2,2	$< 0,05$
			RR=1,3	$< 0,05$
Рецидивирование	11,4	15,7	χ^2 Пирсона — 1,367	$> 0,05$
			OR=1,5	$> 0,05$
			RR=0,9	$> 0,05$
ТГВ и ТЭЛА	2,3	3,9	χ^2 Пирсона — 1,736	$> 0,05$
			OR=2,3	$> 0,05$
			RR=1,3	$> 0,05$
Госпитальная летальность	4,5	5,9	χ^2 Пирсона — 0,872	$> 0,05$
			OR=2,1	$> 0,05$
			RR=1,1	$> 0,05$

Примечание. * $p < 0,05$ для t-критерия Стьюдента в отличие от группы сравнения.

Note. * p -value < 0.05 compared with comparison group, Students' t-test.

ОБСУЖДЕНИЕ

К числу системных механизмов, во многом определяющих функциональное состояние как отдельных органов, так и организма в целом, относится функция сосудистого эндотелия [28]. Эндотелиальный барьер имеет решающее значение для контроля скорости распространения рака как в первичных опухолях, так и в метастатических органах [29]. Дисфункциональные ЭК, которые подверглись воздействию воспалительного микроокружения опухоли, могут поддерживать прогрессирование рака и метастазирование [30]. Обнаружение специфических биохимических маркёров в крови является эффективным способом диагностики ЭД, характеризующим состояние эндотелия сосудов. Одним из общепринятых маркёров ЭД является vWF [31, 32]. По мнению S. Patmore и соавт. [33], текущие результаты свидетельствуют о том, что ось vWF-эндотелий имеет решающее значение в прогрессировании опухоли. Другим маркёром ЭД считается степень потери клеток (десквамации), которая оценивается по количеству ЦЭК в крови [24, 34]. В настоящее время доказана связь ЦЭК и их аномалий с прогрессированием рака [35], в частности их вклад в ангиогенез [36]. Реактивная гиперемия, опосредованная через ЭЗВД и вызывающая напряжение сдвига, — наиболее практичный и часто используемый способ оценки эндотелиальной функции [37]. Вопросы взаимосвязи между предоперационной ЭД и послеоперационными результатами остаются до сих пор малоизученными [38].

В нашей работе выявлено, что у пациентов с РГПЖ имелись исходные нарушения функциональной активности эндотелия, что проявлялось превышением числа ЦЭК, уровня vWF и степени ЭЗВД.

Многочисленными исследованиями подтверждено негативное воздействие операционного стресса на эндотелиальную функцию [39, 40].

В исследовании показано, что периоперационный период у пациентов с РГПЖ сопровождался повышенными значениями изученных маркёров ЭД, что, в свою очередь, ухудшало прогноз в отношении риска развития ранних послеоперационных осложнений.

Отмечается, что даже небольшие по объёму абдоминальные операции приводят к нарушению системной эндотелиальной функции в ранние сроки после операции [41].

В сравнительном аспекте мы показали, что использование минимально инвазивных технологий при операциях по поводу РГПЖ сопровождалось менее выраженными нарушениями эндотелия и снижением частоты несостоятельности анастомозов.

Наиболее изученным фактором релаксации эндотелия является монооксид азота (NO) [42, 43]. Несмотря на то что ослабление ЭЗВД может иметь различные причины, главной причиной ЭД считают снижение продукции эндотелиального NO [44]. Одной из важных причин снижения биодоступности NO может быть ухудшение доступности

L-аргинина [45]. Так, S. Ekeloef и соавт. [46] пришли к выводу, что ЭД связана с нарушениями пути L-аргинина и NO, а вмешательства, способные защитить функцию эндотелия, могут потенциально привести к снижению периоперационного риска.

Разработанный способ комплексного воздействия на ЭД у пациентов с РГПЖ, включающий в себя применение малоинвазивного оперативного пособия и лекарственной комбинации (аргинина глутамат и эналаприл), сопровождался уменьшением проявлений ЭД и частоты развития гнойно-септических и тромбоземболических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Ограничения исследования

Несмотря на полученные результаты, наше исследование не даёт ответов на вопрос о сроках применения комбинированной лекарственной терапии (аргинина глутамата и эналаприла) в раннем послеоперационном периоде, в том числе о возможности регистрации отсроченных токсических побочных реакций. По всей видимости, для оценки частоты рецидивирования, метастазирования, общей выживаемости и выживаемости без рецидивов и/или метастазов необходимо увеличение общей длительности наблюдения пациентов в отдалённом послеоперационном периоде до 5 лет либо, как вариант, регистрация исходов по периодам наблюдения (1 год; 3 года; 5 лет). В настоящем исследовании возрастной состав охватывает период от 40 до 65 лет. Это ограничивает возможность применения результатов к возрастной группе пациентов младше 40 лет, учитывая то, что РГПЖ у пациентов младше 40 лет может протекать по иному варианту, что диктует необходимость возможного расширения методов исследования функции эндотелия, кроме того, ответ на лечение прогностически может быть иным в современных условиях.

Таким образом, для разрешения вышеуказанных потенциальных ограничений настоящего исследования необходимы дальнейшие исследования с учётом новых данных в отношении патогенеза и лечения ЭД при РГПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования подтверждено наличие и доказана роль ЭД в формировании послеоперационных осложнений хирургического лечения РГПЖ.

Ввиду наличия потенциального уменьшения частоты и риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с РГПЖ может быть рекомендовано использование малоинвазивных хирургических технологий и донаторов монооксида азота в комбинации с ингибиторами АПФ.

Таким образом, разработка альтернативных протективных стратегий коррекции ЭД, ассоциированных с операционной травмой у онкохирургических пациентов, является весьма актуальным направлением и требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.Т. Олжаев — разработка концепции статьи, курация пациентов, составление дизайна исследования, сбор и анализ литературных источников, написание текста; Я.Н. Шойхет — разработка концепции статьи, анализ обзора литературы, общее редактирование статьи; К.С. Титов — коррекция обзора литературы и общее редактирование статьи, руководство статистической обработкой данных; А.Ф. Лазарев — коррекция дизайна исследования, анализ литературных источников, руководство статистической обработкой, редактирование статьи; Б.Ж. Аджибаев — сбор и анализ литературных источников, статистическая обработка данных, оформление статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. S.T. Olzhayev — development of the concept of the article, patient supervision, research design, review and analysis of references sources, writing text; Y.N. Shoykhet — development of the concept of the article, literature review analysis, general editing of the article; K.S. Titov — correction of the literature review and general editing of the article, management of statistical data processing; A.F. Lazarev — correction of the study design, analysis of references sources, management of statistical data processing, editing of the article; B.J. Adjibaev — review and analysis of references sources, statistical data processing, article design. All authors approved the manuscript (the version for publication), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. duan H, Li L, He S. Advances and Prospects in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:3973–3988. doi: 10.2147/IJN.S413496
2. Verloy R, Privat-Maldonado A, Smits E, Bogaerts A. Cold Atmospheric Plasma Treatment for Pancreatic Cancer-The Importance of Pancreatic Stellate Cells. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2782. doi: 10.3390/cancers12102782
3. Bailey P, Zhou X, An J, et al. Refining the Treatment of Pancreatic Cancer From Big Data to Improved Individual Survival. *Function*. 2023;4(3):zqad011. doi: 10.1093/function/zqad011
4. Wang CC, Zhao YM, Wang HY, Zhao YP. New Insight into the Role of Exosomes in Pancreatic Cancer. *Ann Clin Lab Sci*. 2019;49(3):385–392.
5. Zhou X, Yan Y, Shen Y, et al. Exosomes: Emerging Insights into the Progression of Pancreatic Cancer. *Int J Biol Sci*. 2024;20(10):4098–4113. doi: 10.7150/ijbs.97076
6. El-Tanani M, Nsairat H, Matalka II, et al. Impact of exosome therapy on pancreatic cancer and its progression. *Med Oncol*. 2023;40(8):225. doi: 10.1007/s12032-023-02101-x
7. Piwocka O, Piotrowski I, Suchorska WM, Kulcenty K. Dynamic interactions in the tumor niche: how the cross-talk between CAFs and the tumor microenvironment impacts resistance to therapy. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1343523. doi: 10.3389/fmolb.2024.1343523
8. Benvenuto M, Focaccetti C. Tumor Microenvironment: Cellular Interaction and Metabolic Adaptations. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3642. doi: 10.3390/ijms25073642
9. Patel AK, Singh S. Cancer associated fibroblasts: phenotypic and functional heterogeneity. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020;25(5):961–978. doi: 10.2741/4843
10. Naleskina LA, Kunska LM, Chekhun VF. Modern views on the role of main components of stroma and tumor microenvironment in invasion, migration and metastasis. *Exp Oncol*. 2020;42(4):252–262. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15401
11. Feldman L. Hypoxia within the glioblastoma tumor microenvironment: a master saboteur of novel treatments. *Front Immunol*. 2024;15:1384249. doi: 10.3389/fimmu.2024.1384249
12. Zhao Y, Adjei AA. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor. *Oncologist*. 2015;20(6):660–673. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0465
13. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, et al. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev*. 2018;98(1):3–58. doi: 10.1152/physrev.00001.2017
14. Naghavi M, Kleis S, Tanaka H, et al. High Frequency of Microvascular Dysfunction in US Outpatient Clinics: A Sign of High Residual Risk? Data from 7,105 Patients. *Int J Vasc Med*. 2022;2022:4224975. doi: 10.1155/2022/4224975
15. Lee JF, Barrett-O'Keefe Z, Garten RS, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2016;102(4):278–284. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308403
16. Patmore S, Dhami SPS, O'Sullivan JM. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2444–2456. doi: 10.1111/jth.14976
17. O'Sullivan JM, Preston RJS, Robson T, O'Donnell JS. Emerging Roles for von Willebrand Factor in Cancer Cell Biology. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(2):159–166. doi: 10.1055/s-0037-1607352
18. Tikhomirova IA. Тихомирова И.А. Blood Rheology and Microcirculation. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2023;54(1):3–25. doi: 10.31857/S0301179823010071 EDN: GYCA YR
19. Feng Y, Luo S, Fan D, et al. The role of vascular endothelial cells in tumor metastasis. *Acta Histochem*. 2023;125(6):152070. doi: 10.1016/j.acthis.2023.152070
20. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
21. Zateyshchikova AA, Zateyshchikov DA. Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance. *Kardiologia*. 1998;9:68–80. (In Russ.)

22. Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, et al. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated. *Endothelium*. 2001;8(2):157–166. doi: 10.3109/10623320109165324
23. Hladovec J, Prerovský I, Staněk V, Fabián J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr*. 1978;56(20):1033–1036. doi: 10.1007/BF01476669
24. Petrishchev NN, Berkovich OA, Vlasov TD, et al. The diagnostic value of determining desquamated endothelial cells in the blood. *Clinical laboratory diagnostics*. 2001;1:50–52. (In Russ.) EDN: RNRPAR
25. Kozlovskiy VI, Solodkov AP, Myadelets OD, Akulenok AV. Methods for determining the number of endotheliocytes circulating in the blood. Methodological recommendations. Vitebsk; 2008. C. 29. (In Russ.) EDN: LTCZUO
26. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962;194:927–929. doi: 10.1038/194927b0
27. Momot AP, Tsyvkina LP, Taranenko IA, et al. Modern methods of recognizing the state of thrombotic readiness: monograph. Barnaul: Altai University; 2011. 138 c. (In Russ.) EDN: GLULSH
28. Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION*. 2020;17(2):76–84. EDN: EQEPOI doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
29. Pachmayr E, Treese C, Stein U. Underlying Mechanisms for Distant Metastasis – Molecular Biology. *Visc Med*. 2017;33(1):11–20. doi: 10.1159/000454696
30. Malhab LJB, Saber-Ayad MM, Al-Hakm R, et al. Chronic Inflammation and Cancer: The Role of Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. *Curr Pharm Des*. 2021;27(18):2156–2169. doi: 10.2174/1381612827666210303143442
31. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(1):34–41. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41
32. Agostini S, Lionetti V. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(10):1183–1189. doi: 10.1139/cjpp-2017-0126
33. Patmore S, Dhami SPS, O'Sullivan JM. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2444–2456. doi: 10.1111/jth.14976
34. Storch AS, de Mattos D, Alves R. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. Review Articles. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(3):262–273. doi: 10.5935/2359-4802.20170034
35. Hida K, Maishi N, Annan DA. Contribution of Tumor Endothelial Cells in Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1272. doi: 10.3390/ijms19051272
36. Hida K, Maishi N, Torii C, Hida Y. Tumor angiogenesis-characteristics of tumor endothelial cells. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(2):206–212. doi: 10.1007/s10147-016-0957-1
37. Soboleva GN, Fedulov VK, Samko AN, et al. Prognostic value of endothelial dysfunction in coronary and brachial arteries, and common risk factors in development of cardiovascular complications in patients with microvascular angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(3):54–58. EDN: YHOEYV doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-54-58
38. Abrard S, Fouquet O, Riou J, et al. Preoperative endothelial dysfunction in cutaneous microcirculation is associated with postoperative organ injury after cardiac surgery using extracorporeal circulation: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):4. doi: 10.1186/s13613-020-00789-y
39. Fisher VV, Yatsuk IV, Baturin VA, Volkov EV. The effect of surgical stress on endothelial dysfunction and magnesium-calcium balance in case of inclusion of magnesium sulfate solution in premedication. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(2):47–53. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(2).47-53 EDN: YKOSCL
40. Knežević D, Čurko-Cofek B, Batinac T, et al. Endothelial Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Narrative Review and Clinical Implications. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(5):213. doi: 10.3390/jcdd10050213
41. Ekeloef S, Godthaab C, Schou-Pedersen AMV, et al. Perioperative endothelial dysfunction in patients undergoing minor abdominal surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(2):130–134. doi: 10.1097/EJA.0000000000000935
42. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307–321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
43. Poredos P, Jezovnik MK. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis. *Angiology*. 2018;69(7):564–567. doi: 10.1177/0003319717732238
44. Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm (2020)*. 2024;5(8):e651. doi: 10.1002/mco.2651
45. Wu G, Meiningner CJ, McNeal CJ. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1332:167–187. doi: 10.1007/978-3-030-74180-8_10
46. Ekeloef S, Larsen MH, Schou-Pedersen AM, et al. Endothelial dysfunction in the early postoperative period after major colon cancer surgery. *Br J Anaesth*. 2017;118(2):200–206. doi: 10.1093/bja/aew410

ОБ АВТОРАХ

***Олжаев Саяхат Таурбекович**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Казахстан, 050010, Алматы, ул. Р. Баглановой, д. 69А;
ORCID: 0000-0002-3312-323X;
eLibrary SPIN: 7559-0618;
e-mail: solzhayev@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович, д-р мед. наук, профессор,
чл.-кор. РАН;
ORCID: 0000-0002-5253-4325;
eLibrary SPIN: 6379-3517;
e-mail: starok100@mail.ru

Титов Константин Сергеевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4460-9136;
eLibrary SPIN: 7795-6512;
e-mail: ks-titov@mail.ru

Лазарев Александр Федорович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1080-5294;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: Lazarev@akzs.ru

Аджибаев Бауржан Жоркаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0756-0273;
eLibrary SPIN: 6545-2976;
e-mail: 87011495856@mail.ru

AUTHORS' INFO

Saykhat T. Olzhayev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 69A R. Baglanova st, Almaty, Kazakhstan, 050010;
ORCID: 0000-0002-3312-323X;
eLibrary SPIN: 7559-0618;
e-mail: solzhayev@mail.ru

Yakov N. Shoykhet, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corr. Member of RAS;
ORCID: 0000-0002-5253-4325;
eLibrary SPIN: 6379-3517;
e-mail: starok100@mail.ru

Konstantin S. Titov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-4460-9136;
eLibrary SPIN: 7795-6512;
e-mail: ks-titov@mail.ru

Aleksander F. Lazarev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1080-5294;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: Lazarev@akzs.ru

Baurzhan J. Adjibayev, MD Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0756-0273;
eLibrary SPIN: 6545-2976;
e-mail: 87011495856@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author