

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ



Мухаммаднабиева Фаришта Абдулрахимовна¹, Табариев Мухиддин Сафарович¹, Давлатова Сохира Нозировна¹, Саидов Худойназар Шарофович¹, Расулова Нодира Алишеровна²

1 - Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Республика Таджикистан, г. Душанбе;

2 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ЎТКИР МИЕЛОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА ИММУНОДЕПРЕССИВ ТЕРАПИЯДА ТОМИРЛАР ЭНДОТЕЛИЙСИНИНГ ДИСФУНКЦИЯСИ

Мухаммаднабиева Фаришта Абдулрахимовна¹, Табариев Мухиддин Сафарович¹, Давлатова Сохира Нозировна¹, Саидов Худойназар Шарофович¹, Расулова Нодира Алишеровна²

1 – Абуали ибни Сино номидаги Тожикистон давлат тиббиёт университети,

Тожикистон Республикаси, Душанбе ш.;

2 – Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA

Muhammadnabieva Farishta Abdulrahimovna¹, Tabarien Mukhiddin Safarovich¹, Davlatova Sohira Nozirovna¹, Saidov Khudoynazar Sharofovich¹, Rasulova Nodira Alisherovna²

1 - Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino, Republic of Tajikistan, Dushanbe;

2 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Тадқиқот турли босқичларда: терапиядан олдин, цитостатик даволаш пайтида ва иммуносупрессив терапиядан кейинги кечки даврда 35 нафар бемор болаларда (1-16 ёш) периферик қондаги айланма эндотелиал ҳужайраларни миқдорий жиҳатдан баҳолади. Тадқиқот Абуали ибни Сино номидаги Тожикистон давлат тиббиёт университети патологик физиология кафедраси лабораториясида Н.Н. Петришева ва ҳаммуаллифлар (2001) модификациясида Hladovec (1978) модификацияланган усули ёрдамида ўтказилди. Иммуносупрессив терапияни якунлаш ва тадқиқот бошланиши ўртасидаги вақт ораллиги 21 дан 70 кунгача (ўртача 60 кун) бўлган. Маълумотларга статистик ишлов бериш Пирсон усулида (Excel – $Fy=f(x)$, R^2) корреляция коэффициентларини ҳисоблаш ва аниқлаш учун дастурий таъминот ёрдамида амалга оширилди.

Калит сўзлар: лейкомия, қон томир эндотелияси, иммуносупрессантлар, айланма эндотелиал ҳужайралар.

Abstract. Assessment and review of circulating endothelial cells in peripheral blood was performed in all 35 patients aged 1 to 16 years before therapy, during the administration of cytostatic, and for a long period after immunosuppressive therapy. A method for determining the state of circulating endothelial cells in peripheral blood was used in the laboratory of the Department of Pathological Physiology of the AbualiIbni Sino State Medical University using the Hladovec method (1978) modified by N. N. Petreshev et al. (2001). The range between the last course of immunosuppressive therapy and the start of the study was from 21 to 70 days (average 60 days). Statistical analysis was performed using the PEARSON correlation and determination coefficient application program PEARSON- "Excel- $Fy=f(x)$, RR^2 ".

Keywords: leukemia, vascular endothelium, immunosuppressants, circulating endothelial cells.

Актуальность: Иммуносупрессивная терапия сохраняет ведущие позиции в лечении злокачественных заболеваний кроветворной системы как у детей, так и у взрослых пациентов [1]. Несмотря на широкий спектр доступных цитостатических препаратов, Цитозар и Рубомицин остаются базовыми средствами в терапии острых и хронических форм лейкомии [30]. В условиях химиотерапии (in vivo) наблюдается существ-

венное замедление пролиферации эндотелия сосудов и снижение его регенеративного потенциала [2,18,24]. При этом активно пролиферирующие эндотелиальные клетки, в отличие от клеток в состоянии покоя, являются первичной мишенью для цитостатических препаратов, применяемых в терапии лейкозов [10,14,17]. Интимальный слой сосудов, как первичный барьер, непосредственно контактирует с вводимыми в крово-

ток цитостатиками, что может приводить к прямому повреждающему воздействию на эндотелиальные клетки [6,7,29]. Мониторинг эндотелиальных клеток позволяет объективно оценивать не только степень повреждения и дисфункции эндотелия, но и динамику его восстановления [8,28]. Определение уровня циркулирующих эндотелиальных клеток приобретает особое практическое значение в диагностике эндотелиального повреждения на фоне и после цитостатической терапии в онкогематологической практике [24,26]. Более того, количественная оценка эндотелиальных клеток в периферической крови может служить практическим инструментом в педиатрической онкогематологии для мониторинга эффективности цитостатического лечения.

Цель работы: Исследование динамики циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) как маркера эндотелиальной дисфункции у детей с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) в процессе проведения иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 35 пациентов с ОМЛ в возрасте от 1 до 16 лет на различных стадиях заболевания (начальная, развернутая и терминальная). Исследование проводилось комплексно с применением общеклинических и лабораторных методов обследования. Временной интервал между завершением курса иммуносупрессивной терапии и началом исследования варьировал от 21 до 70 суток (медиана 60 суток). Оценка циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови проводилась на трех этапах: до начала терапии, в процессе цитостатического лечения и в отдаленном периоде после иммуносупрессивной терапии. Каждому пациенту было выполнено 1-2 повторных исследования уровня ЦЭК. Параллельно с забором материала для определения ЦЭК проводился общий анализ крови.

Количественная оценка циркулирующих эндотелиальных клеток осуществлялась по методу Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева с соавт. (2001) в лаборатории кафедры патологической физиологии ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино. Метод основан на выделении эндотелиальных клеток совместно с тромбоцитами и последующей преципитации тромбоцитов с использованием аденозиндифосфата. Для расчета содержания ЦЭК в 1 литре крови производилась математическая обработка результатов с учетом соотношения количества выявленных эндотелиальных клеток и объема камеры Горяева (умножение на 104/л).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения для расчета коэффициентов корреляции и детерминации по методу Пирсона («Excel – $F_y=f(x)$, R^2 »), где y представляет фактическое значение, F отражает корреляционную зависимость между группами с высокой эмпирической значимостью статистических данных, x характеризует диапазон исследуемой выборки, R^2 оценивает степень достоверности различий между группами. Коэффициент детерминации R^2 указывает на степень зависимости переменной y от переменной x . В данном исследовании использовалась линия тренда с оценкой показателя достоверности R^2 . Проведен комплексный анализ аппроксимации функции Y в Excel с примене-

нием линейной, экспоненциальной, логарифмической, полиномиальной и степенной линией тренда.

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты исследования подтвердили зависимость влияния цитостатических препаратов (Цитозара, Рубомицина и Винкристина) на жизнеспособность клеток и структурную целостность сосудистого эндотелия от длительности терапевтического воздействия и концентрации лекарственных средств. В ходе исследования были идентифицированы множественные патологические изменения, характеризующиеся провоспалительной направленностью и повышенной адгезивной активностью эндотелия по отношению к клеткам периферической крови.

Экспериментальное исследование *in vitro* позволило документировать повреждение монослоя эндотелиальных клеток под воздействием химиотерапевтических агентов. Данные наблюдения получили дополнительное подтверждение при анализе функциональной активности и жизнеспособности эндотелиальных клеток в периферической крови, а также при оценке количества колониеобразующих единиц эндотелия (КОЕ-Энд) в образцах костного мозга.

Полученные результаты существенно расширяют современные представления о патогенетических механизмах развития сосудистых осложнений у педиатрических пациентов с онкогематологическими заболеваниями в условиях проводимой химиотерапии. На рисунке №1 представлена клиническая документация пациента детского возраста с манифестацией заболевания на стадии разгара ОМЛ, получавшего терапию по протоколу "7+3".

До начала иммуносупрессивной терапии у обследованных детей отмечался более высокий уровень циркулирующих эндотелиальных клеток по сравнению с показателями в процессе лечения и на терминальной стадии заболевания. После применения стандартных и высоких доз комбинации Цитозара с Рубомицином наблюдалось значимое снижение количества ЦЭК. В контрольной группе пациентов с сопоставимыми заболеваниями системы крови (дефицитные, гемолитические, гипопластические анемии), не получавших иммуносупрессивную терапию, среднее количество эндотелиальных клеток находилось в диапазоне 8,11-15,17 клеток/мл, что согласуется с данными большинства исследователей [3, 5, 25].

В динамике лечения, включая периоды ремиссии и терминальную стадию, у всех пациентов детского возраста отмечалось снижение количества ЦЭК в периферической крови, однако их уровень оставался выше исходных референсных значений, зафиксированных до госпитализации.

Сравнительный анализ количественных изменений циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови пациентов выявил различную степень повреждения эндотелиального слоя сосудов в зависимости от применяемых схем иммуносупрессивной терапии. Максимальное повышение уровня ЦЭК (в 5 и 14 раз соответственно) зарегистрировано у пяти пациентов, получавших терапию по схеме "7+3". При этом у 20 пациентов уровень лейкоцитов варьировал в диапазоне $0,2-0,9 \times 10^9/\text{л}$, с медианой около $2 \times 10^9/\text{л}$ ($y=0,428x+1,3$ $R^2=0,074$).



При поступлении в стационар



В процессе лечения «7+3»



Через 21 день после лечения



В стадии ремиссии болезни

Рис. 1. Девочка с клиническими проявлениями болезни в зависимости от стадии ОМЛ. Терапия «7+3». Обследована на ЦЭК

Таблица 1. Схема лечения «7+3» у детей с острым миелолейкозом

Альтернатива проводимой полихимиотерапии больным детям:	
1.	Курс "7+3" Цитазар (Алексан) 100 мг/м ² 1 раз в сутки, 1-7-й день, Рубомицин 45 мг/м ² или 60 мг/м ² 1 раз в сутки 5-6-7-е дни.
Через 21 день после проведения 1-го курса	
2.	Курс "5+2" Цитазар (Алексан) 100 мг/м ² 1 раз в сутки, 1-5-й день, Рубомицин 45 мг/м ² или 60 мг/м ² 1 раз в сутки 4-5-е дни.
Через месяц после проведения 2-го курса	
3.	Курс "3+1" Цитазар (Алексан) 100 мг/м ² 1 раз в сутки, 1-3-й день, Рубомицин 45 мг/м ² или 60 мг/м ² 1 раз в сутки на 3-й день.

В ходе исследования установлено, что введение цитостатических препаратов приводит к снижению количества циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови, сопровождающемуся развитием агранулоцитоза в костном мозге с проявлениями лимфопении, лейкопении и нейтропении. Снижение уровня ЦЭК также коррелировало с периодами выраженной панцитопении. При исследовании образцов

костного мозга идентифицированы тканевые клетки-предшественники эндотелиопоэза (колониобразующие клетки эндотелия). Это объясняет активацию и пролиферацию эндотелиальных клонов после завершения курса иммуносупрессивной терапии, способствующую регенерации интимы и восстановлению функции сосудистого эндотелия.

Таблица 2. Динамика уровня компонентов крови у детей с ОМЛ

Показатели	При поступлении	В процессе лечения	Через 2 нед. от начала лечения	В стадии ремиссии через 21 день	В терминальной стадии	Корреляционный анализ
Гемоглобин, г/л	56 [70±107]	89 [72±115]	90[106±115]	124 [118±135]	68[55±62]	$y=6,1x+70,7$ $R^2 = 0,116$
Лейкоциты, $10 \times 9 / л$	4 [28±176]	0,5 [2±4]	5 [7±8]	7 [8±9]	0,3 [0,6±1,8]	$y=0,428x+1,3$ $R^2 = 0,074$
Тромбоциты, $10 \times 9 / л$	35 [66±110]	50 [42±82]	100 [135±150]	166 [188±255]	32 [56±64]	$y=17,22x+3,533$ $R^2 = 0,290$
Лимфоциты, %	4 [8±12]	1,8 [2,4±8]	15 [17±22]	18 [22±36]	1,8 [10±14]	$y=1,18x+4,58$ $R^2 = 0,057$
Нейтрофилы, %	15 [18±22]	12 [10±8]	22 [27±38]	30 [35±63]	13 [15±10]	$y=3,428x+3,333$ $R^2 = 0,402$
СОЭ, мм/ч	72 [85±92]	55 [30±45]	10 [11±9]	5 [6±7]	66 [55±70]	$y=2,4x+ 26,26$ $R^2 = 0,018$

Примечание: Статистический анализ проводился с помощью прикладной программы коэффициента корреляции и детерминации PEARSON – «Excel – $Fy=f(x)$, R^2 », где y – это фактическое значение; F – это взаимосвязь между величинами (от одной и другой группы), которое имеет большое эмпирическое значение статистических данных; x – показывает массивный диапазон исследуемой группы. R^2 – оценивает меру общей достоверности и отличие несколькими группами. Значение квадрата R указывает связь депрессии « y » с депрессией « x ».

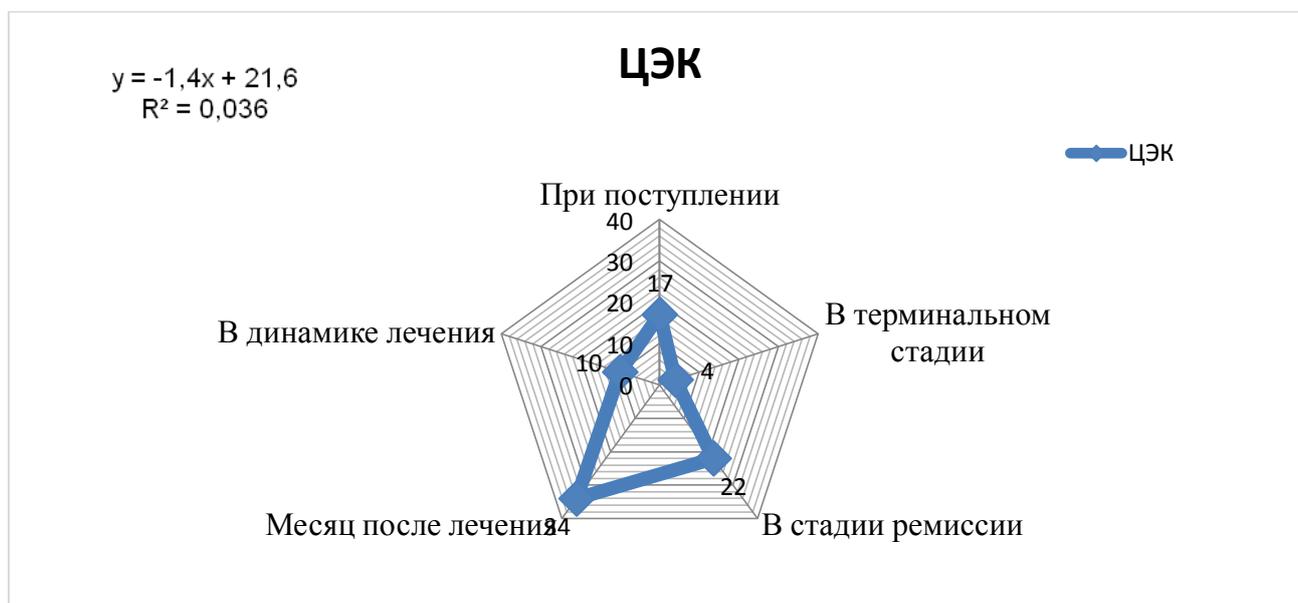


Рис. 1. Уровень ЦЭК в дебюте лечения и представленных стадиях острого миелобластного лейкоза у детей. Обобщённые результаты аппроксимации табличной функции Y в Excel методом добавления линий тренда на диаграмме

Результаты исследования показали, что у 5 пациентов в терминальной стадии заболевания изменения ЦЭК в ответ на цитостатическую терапию носили, вероятно, необратимый характер. Обнаружение ЦЭК в периферической крови служит объективным маркером повреждения сосудистого эндотелия при проведении иммуносупрессивной терапии у детей с ОМЛ. В таблице №2 представлена динамика гематологических показателей у детей с ОМЛ.

Снижение количества ЦЭК коррелировало с периодами выраженной панцитопении. На протяжении всех этапов лечения, включая периоды ремиссии и терминальную стадию заболевания, у всех пациентов наблюдалось снижение количества клеток в периферической крови, однако их уровень оставался выше показателей, зафиксированных при поступлении в стационар и в период ремиссии.

Проведенное исследование документально подтверждает развитие тотальной деэндотелизации сосудистой интимы в процессе иммуносупрессивной терапии. Включение Рубомицина в схему лечения значительно повышает риск деструктивных изменений интимального слоя сосудов, что согласуется с полученными ранее результатами исследования 35 пациентов *in vitro*. Вероятно, повышение уровня ЦЭК является ключевым патогенетическим механизмом развития сосудистых осложнений при злокачественных заболеваниях крови у детей в ответ на цитостатическую терапию в сочетании с повреждением эндотелия вследствие пролиферации бластных клеток, продуцирующих тканевой фактор и приводящих к эндотелиальной дисфункции. У пациентов в стадии ремиссии отмечалось снижение уровня ЦЭК, что свидетельствует о восстановлении эндотелиальной ткани после длительного курса иммуносупрессивной терапии. Данные

представлены на рисунке 1. Это может быть обусловлено сохранением в интимальном монослое жизнеспособных клеток, не подвергшихся повреждающему воздействию иммунодепрессантов.

Заключение. Проведенное исследование периферической крови детей с острым миелобластным лейкозом, получавших иммуносупрессивную терапию комбинацией Цитазара и Рубомицина по схеме "7+3", показало, что количество ЦЭК снижалось относительно исходного уровня параллельно с другими показателями крови, сопровождаясь выраженной цитопенией как в процессе, так и в течение 21 дня после завершения курса лечения. Это обусловлено пролонгированным воздействием химиопрепаратов на сосудистый эндотелий. Повышение уровня ЦЭК отмечалось через месяц после завершения терапии и в период ремиссии заболевания.

Результаты исследования демонстрируют выраженное повреждение сосудистого эндотелия как до начала, так и в процессе иммуносупрессивной терапии, что проявляется повышением уровня ЦЭК у педиатрических пациентов с ОМЛ и расширяет представления о патогенезе сосудистых осложнений.

Регенерация сосудистого эндотелия осуществляется за счет активации недифференцированных эндотелиальных клеток. При сохранении данного механизма и жизнеспособности эндотелиальных клеток-предшественников, обладающих потенциалом к клональной пролиферации, после завершения иммуносупрессивной терапии происходит восстановление эндотелиального слоя, что отражается нормализацией уровня ЦЭК в периферической крови пациентов с ОМЛ. Повышенный уровень ЦЭК сохранялся на протяжении 21 дня после терапии с последующим снижением после проведения повторного курса.

Анализ полученных данных позволяет заключить, что у детей с острым миелобластным лейкозом, получающих иммуносупрессивную терапию, наблюдается значительное повреждение сосудистого эндотелия, приводящее к повышению содержания ЦЭК в периферической крови, которые служат маркером эндотелиальной дисфункции.

Литература:

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Клиническая онкогематология //Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 54–60.
2. Антюфеева О.Н., Буданова Д.А., Ильгисонис И.С., Гадаев И.Ю., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. //Кардиология. - 2020. - 60(12). – С.76-82
3. Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Гадаев И.Ю. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов синдолентными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. //Кардиология. – 2020. – 60(11) – С. 49-52
4. Буданова Д.А., Беленков Ю.Н., Соколова И.Я., Антюфеева О.Н., Ершов В.И., Ильгисонис И.С., Гадаев И.Ю. Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. // Кардиология. – 2019. –59(4). – С. 64-66.
5. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии// Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22. 4.
6. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С.4-15.
7. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики// Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 3 - №143. – 146 С.
8. Желобов, В.Г. Состояние липидного спектра крови у больных острым лимфобластным лейкозом в процессе цитостатической терапии// Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 170- 174
9. Кириченко Ю.Ю. Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Кириченко Юлия Юрьевна. – М., 2020. – 61 с. 154 185.
10. Колесникова Д.С. Оценка кардиотоксических эффектов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при злокачественных лимфомах: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Колесникова Дина Сергеевна. – М., 2017. – 92с.
11. Марутина Е.Ю., Купаев В.И., Лебедев П.А. Взаимосвязь параметров функции сосудистого эндотелия с показателями субоптимального статуса здоровья и факторами сердечно-сосудистого риска// Cardiosоматика. – 2016. – Т. 7, № 3-4. – С. 86–90.
12. Петрищев Н.Н., Беркович Т.Д., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови//Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 50–52
13. Петренко Т.Е., Панина А.А., Волчанский Е.И. Оценка функции эндотелия у детей и подростков с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерографии//Волгоградский научно- медицинский журнал. – 2009. – № 24(4). – С. 50–51
14. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов// Клиническая практика. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 31-41
15. Саидова М.А., Авалян А.А., Ощепкова Е.В. Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы// Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. - № 12. – С. 142-147

16. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции// Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 30-
17. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией// Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 531-544
18. Топузова, М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор)// Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24. - № 1. – С. 57-64. 86.
19. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы)// Медицина в Кузбассе. - 2020. - №2. - С. 34-41
20. Шабров А.Г., Апресян А.В., Добкес А.Л. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12(6). – С. 733–742
21. Flammer A.J., Luscher T.F. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases [Electronic resource]// Swiss Med. Wkly. – 2010. – Vol. 140. – w13122. – Access mode: <https://smw.ch/article/doi/smw.2010.13122>. – Title screen. (Dateofaccess: 18.12.2018).
22. Giordano P., Muggeo P., Delvecchio M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors// International Journal of Cardiology. – 2017. – V. 228. – P. 621- 627.
23. Jain A., Gupta N., Singh T. A Study of Haemostatic Parameters in Patients of Chronic Myeloid Leukaemia// Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2016. – Vol. 10(7). – P. OC19–OC23.
24. Moudgil R., Edward T.H Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy// J. HERRMANN. Clinical Cardio-oncology. – USA. - 2017. - Ch.8 - P. 134.
25. Oun R., Moussa Y.E., Wheate N.J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists// Dalton Transactions. – 2018. – V. 47 (19). – P. 6645-6653.
26. Sepulveda C., Palomo I., Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: predisposition to thrombosis // Mech. Ageing. Dev. – 2017. – Vol. 164. – P. 91–99.
27. Safonova J., Ilgisonis I., Kozhevnikova M., Budanova D., Naimann Y., Privalova E., Belenkov Yu. Abstract and poster presentation «Sacubitril/valsartan significant positive effect in a patient with chemotherapy associated heart failure» GCOS 2021 Virtual Summit (CIIA, 2021).
28. Todiras M., Alenina N., Bader M. Evaluation of Endothelial Dysfunction In Vivo// Methods in molecular biology. – 2017. – V. 1527. – P. 355-367.
29. Wu X., Zhang L., Miao Y., Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis [published online ahead of print, 2018 Sep 26] // Redox Biol. – 2018. – Vol. 20. – P. 46–59.
30. Wiessman M., Leshem D., Yeshurun M. Dysfunctional endothelial progenitor cells in patients with Hodgkin's lymphoma in complete remission// Cancer Med. – 2018. – V. 8. – P. 305-310.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Мухаммаднабиева Ф.А., Табариев М.С.,
Давлатова С.Н., Саидов Х.Ш., Расулова Н.А.

Резюме. В исследовании проведена количественная оценка циркулирующих эндотелиальных клеток периферической крови у 35 пациентов педиатрического профиля (возраст 1-16 лет) на различных этапах: до начала терапии, в процессе цитостатического лечения и в отдаленном периоде после иммуносупрессивной терапии. Исследование выполнено в лаборатории кафедры патологической физиологии ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино с применением модифицированного метода Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (2001). Временной интервал между завершением курса иммуносупрессивной терапии и началом исследования варьировал от 21 до 70 суток (медиана 60 суток). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения для расчета коэффициентов корреляции и детерминации по методу Пирсона («Excel – $Fy=f(x), R^2$ »).

Ключевые слова: лейкоemia, эндотелий сосудов, иммунодепрессанты, циркулирующие эндотелиальные клетки.