

О.Ю. Столярова

Национальный институт рака  
МЗ Украины, Киев, Украина**Ключевые слова:** рак, легкие,  
кровь, сосуды, реология,  
радиохимиотерапия,  
осложнения.

## ПОКАЗАТЕЛИ АНГИОРЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ КАК МАРКЕРЫ ПОСЛЕДУЮЩИХ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ РАДИОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

**Цель:** оценить показатели эндотелиальной функции сосудов (ЭФС) и адсорбционно-реологических свойств крови (АРСК) и их взаимосвязь с уровнями других опухолевых маркеров у больных с разными вариантами течения рака легкого (РЛ) до начала программы радиохимиотерапии (РХТ); выделить параметры, от которых зависят последующие сосудистые осложнения РХТ. **Объект и методы:** ангиореологические показатели в сыворотке крови (ЭФС и АРСК) изучали у 115 больных РЛ в возрасте 24–80 лет (78,3% — мужчины, 21,7% — женщины). Центральная форма РЛ отмечена в 77,4% наблюдений, периферическая — в 22,6%, мелкоклеточный вариант РЛ установлен у 16,5% больных, немелкоклеточный — у 83,5%, соотношение IA–IB, IIA–IIB, IIIA, IIIB и IV стадий заболевания составило 1:2:23:35:36. Ангиореологические показатели в сыворотке крови изучали с помощью иммуноферментного анализа и методом осциллирующей капли. В качестве контроля соответствующие показатели определяли у 40 практически здоровых людей в возрасте 18–62 лет. Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). **Результаты:** интегральный характер сосудистых осложнений РХТ у больных РЛ (легочная гипертензия, кровохарканье, острая сосудистая недостаточность, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз, тромбоз мезентериальных сосудов) связан с проведением радикальной лучевой терапии на первичную опухоль и паллиативной на отдаленные метастазы, имеет половой диморфизм (развитие острой сосудистой недостаточности у женщин), определяется мощностью химиотерапии (тромбоз мезентериальных сосудов). Изменения ангиореологических свойств крови при РЛ сопровождаются повышением параметров сосудистого эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, гомоцистеина, циклического гуанозинмонофосфата, Р-селектина, поверхностных показателей упругости, натяжения и релаксации при уменьшении значений простаглицлинемии. Существуют корреляционные связи с общеизвестными онкомаркерами (трансформирующим фактором роста  $\beta$ , фибронектином, остепонтином). **Выводы:** сосудистые осложнения РХТ при РЛ зависят от исходных параметров ангиореологических свойств крови, которые могут иметь прогностическую значимость в отношении возможных побочных действий проводимого лечения.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и является одной из ведущих причин смерти [5, 9]. Поиск надежных прогностических критериев течения РЛ и эффективности нехирургического лечения с использованием информативных молекулярных па-

раметров — актуальная задача современной онкологии [7, 13, 24]. Необходима разработка лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать развитие осложнений лучевой и химиотерапии (ХТ) заболевания [17, 25, 26].

Следует отметить, что по структурно-функциональным характеристикам сосудистые эндотели-

альные клетки опухоли существенно отличаются от нормальных эндотелиоцитов, что, в конечном счете, определяет ангиогенез [27]. Экспрессия белковых продуктов, контролирующая этот процесс, может выступать в качестве маркера неблагоприятного прогноза течения злокачественного процесса [30], а значит, гипотетически перспективно использование параметров эндотелиальной функции сосудов (ЭФС) для мониторинга эффективности противоопухолевой радиохимиотерапии (РХТ) [4].

В настоящее время определенное значение придается таким составляющим ЭФС, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин-1 (ET<sub>1</sub>) [6, 15, 19], содержание которых обратно коррелирует с выживаемостью пациентов с РЛ и прямо соотносится с числом осложнений ХТ [3]. Одним из методов нейтрализации эффектов VEGF в настоящее время является применение антител против VEGF [21]. Важно также то, что существует прямая связь VEGF и ET<sub>1</sub> с эндотелийассоциированным вазоконстриктором тромбоксаном-A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) и обратная — с вазодилататором простаглицлином (Pgl<sub>2</sub>) [14]. При этом отмечаются нарушения межклеточной адгезии [18], молекулы которой (например E-селектин — ESel и P-селектин — PSEL) в тесной связи с состоянием сосудистого эндотелия участвуют в патогенезе РЛ [2, 12].

ЭФС взаимосвязана с адсорбционно-реологическими свойствами крови (АРСК). Учитывая разную межфазную активность растворов нормальных и опухолевых клеток, рассматривают возможность подбора индивидуальной ХТ на основе физико-химических исследований *in vitro* [22]. Существуют данные, что у больных РЛ увеличивается вязкость и уменьшается упругость (эластичность) культуры раковых клеток [8], но практическая значимость подобных исследований остается неизученной.

Целью и задачами данной работы стала оценка ангиореологических показателей (ЭФС и АРСК) и их взаимосвязи с уровнями других опухолевых маркеров в сыворотке крови (СК) больных с разными вариантами течения РЛ до начала программы РХТ, а также выделение параметров, от которых зависят последующие сосудистые осложнения РХТ.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ангиореологические показатели в СК (ЭФС и АРСК) изучены у 115 больных РЛ в возрасте от 24 до 80 лет (средний возраст  $57,9 \pm 1,09$  года), среди которых 78,3% мужчин и 21,7% женщин. Никто из наблюдаемых больных ранее не был прооперирован по поводу РЛ. Пациенты находились на обследовании и лечении в Национальном институте рака МЗ Украины, физико-химические и иммуноферментные исследования СК выполнены также в Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета. В соответствии с требованиями Хель-

синкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) все пациенты дали информированное согласие на использование их биологических материалов в исследовательских целях.

Поражение верхних долей легкого установлено в 27,0%, нижних — в 15,3%, средней доли — в 3,7% случаев, верхненижняя локализация слева отмечена у 18,7%, средневерхняя — у 25,0%, средненижняя — у 1,4% пациентов. У 77,4% обследованных выявлена центральная форма РЛ, у 22,6% — периферическая. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания обнаружен в 16,5% случаев, немелкоклеточный — в 83,5% (аденокарцинома, плоскоклеточная и крупноклеточная карцинома в соотношении 3:3:1). Соотношение IA–IB, IIA–IIB, IIIA, IIIB и IV стадий заболевания составило 1:2:23:35:36. Индекс тяжести опухолевого процесса (IWT) обследованных пациентов составил  $3,97 \pm 0,056$  о.е. IWT определяли по формуле:

$$IWT = \ln[T + N^2 + (\sum M)^2],$$

где  $\ln$  — десятичный логарифм,  $T$  — международный показатель характера первичной опухоли,  $N$  — международный показатель метастатического поражения регионарных лимфатических узлов,  $\sum M$  — сумма органов с отдаленными метастазами.

Определяли мощность проводимой ХТ ( $Y$ ), когда средние дозы препаратов  $< M \pm SD$  в 1 балл принимали как минимальные; дозы  $M \pm SD \div M \pm 2SD$  в 2 балла — умеренные;  $M \pm 2SD \div M \pm 3SD$  в 3 балла — высокие;  $> M \pm 3SD$  в 4 балла — очень высокие. Значения  $Y$  подсчитывали по формуле:

$$Y = (a + b + c + d) : n,$$

где  $a, b, c, d$  — соответственно количество препаратов в 1, 2, 3 и 4 балла,  $n$  — общее количество использованных препаратов.

Показатели ЭФС (VEGF, ET<sub>1</sub>, TxA<sub>2</sub>, Pgl<sub>2</sub>, ESel, PSEL, гомоцистеин — HCys, циклический гуанозинмонофосфат — cGMP) и содержание опухолевых маркеров РЛ (трансформирующий фактор роста — TGFβ<sub>1</sub>, остеопонтин — OP, фибронектин — FN) в СК определяли методом иммуноферментного анализа (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франция), используя наборы тест-систем «Immunodiagnostik» (Германия), «IBL» (Германия), «DRG» (США), «RD-SyStTems» (США), «ProCon» (Россия). Параметры АРСК (поверхностная вязкость — SV, упругость — SE, натяжение — ST, релаксация — SR, модуль вязкоэластичности — VE) оценивали с использованием компьютерного тензиореометра «PAT2-Sinterface» (Германия). В качестве контроля соответствующие показатели определяли у 40 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 62 лет.

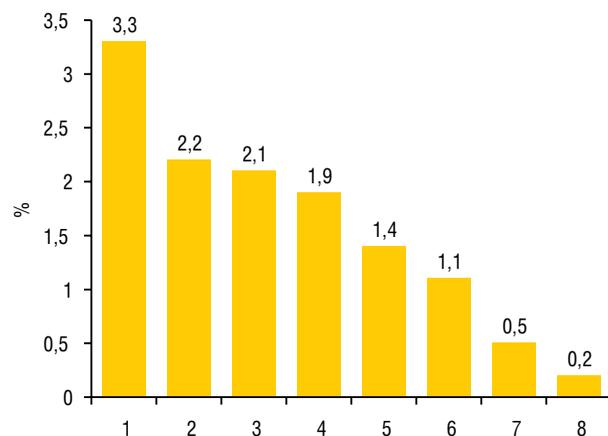
Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью программ «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США. Оценивали средние значения ( $M$ ), их стандартные отклонения ( $SD$ ) и ошибки, коэффициенты параметрической корреляции Пирсона ( $r$ ) и непара-

метрической Кендалла ( $\tau$ ), критерии дисперсии Брауна — Форсайта (BF) и Уилкоксона — Рао (WR), различия Стьюдента и Макнемара — Фишера ( $\chi^2$ ), а также достоверность статистических показателей ( $p$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Радикальную лучевую терапию (ЛТ) на первичную опухоль (> 60 Гр) получали 7,8% больных, радикальную ЛТ в комбинации с ХТ — 25,0%; паллиативную ЛТ легких — 14,8%, паллиативную ЛТ в комбинации с ХТ — 37,9%; паллиативную ЛТ отдаленных метастазов — 4,4%, ЛТ в комбинации с ХТ — 10,2%. В целом, РХТ выполнена всем пациентам. Один сеанс облучения легких проведен в 54,5%, два — в 44,8%, три — в 0,8% случаев. Воздействие на медиастинальные лимфатические узлы выполнено в 17,7% случаев, на шейно-надключичные — в 10,2%, на подключично-подмышечные — в 1,3%, на другие группы лимфатических узлов — в 0,4%, на отдаленные метастазы (кости, головной мозг, печень, почки, надпочечники и пр.) — в 24,4%. Средние дозы лучевого воздействия на первичную опухоль легкого составили  $52,6 \pm 0,89$  Гр, на лимфоузлы —  $30,7 \pm 0,94$  Гр, на отдаленные метастазы —  $40,3 \pm 1,25$  Гр,  $Y = 0,46 \pm 0,010$  балла. ХТ проводили с использованием 1–9 препаратов (в среднем  $2,9 \pm 0,05$ ). Распределение частоты назначения препаратов платины, подофиллотоксинов, алкилантов, антрациклиновых антибиотиков, алкалоидов барвинка, антитаболитов, таксанов и камптотецинов составило 42:23:16:15:12:9:8:1.

Как видно из рис. 1, в процессе РХТ появление отсутствующей ранее легочной гипертензии (> 30 ммHg) выявлено у 3,3% больных, кровохарканье отмечено в 2,2% случаев, острая сосудистая недостаточность — в 2,0%, острый коронарный синдром — в 1,9%, острое нарушение мозгового кровообращения — в 1,4%, тромбофлебит — в 1,1%, тромбоэмболия ветвей легочной артерии — в 0,5%, тромбоз мезентериальных сосудов — в 0,2%. Необходимо отметить, что острая сосудистая недостаточность у женщин возникала в 2,4 раза чаще ( $\chi^2 = 3,94$ ;  $p = 0,047$ ). По данным многофакторного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральный характер осложнений оказывают влияние радикальная РХТ на легкие (WR = 2,39,  $p = 0,003$ ) и паллиативная ЛТ на метастазы (WR = 1,77,  $p = 0,039$ ). Радикальная РХТ, примененная на легкие, оказывает воздействие на развитие острого коронарного синдрома (BF = 5,02,  $p = 0,025$ ), с паллиативной ЛТ на опухоль связано возникновение острого тромбофлебита (BF = 4,18,  $p = 0,041$ ), а ЛТ на метастазы влияет на формирование острого нарушения мозгового кровообращения (BF = 6,03,  $p = 0,014$ ). Как продемонстрировал анализ Брау-

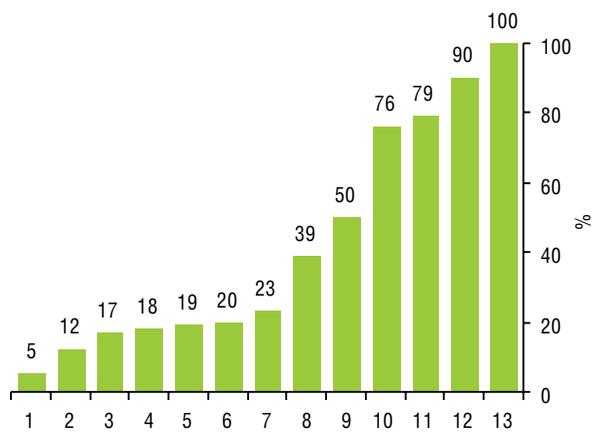


**Рис. 1.** Частота сосудистых осложнений РХТ (%) у больных РЛ: 1 — легочная гипертензия, 2 — кровохарканье, 3 — острая сосудистая недостаточность, 4 — острый коронарный синдром, 5 — острое нарушение мозгового кровообращения, 6 — тромбофлебит, 7 — тромбоэмболия ветвей легочной артерии, 8 — тромбоз мезентериальных сосудов

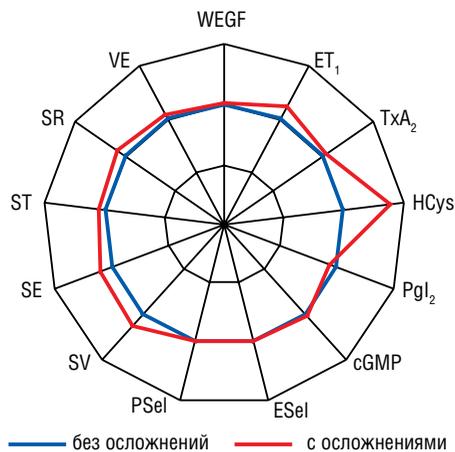
на — Форсайта, достоверное влияние пола на возникновение осложнений касалось легочной гипертензии (BF = 4,45,  $p = 0,035$ ) и острой сосудистой недостаточности (BF = 5,59,  $p = 0,018$ ). От показателя  $Y$  зависит появление кровохарканья (BF = 11,04,  $p < 0,001$ ) и тромбоэмболии легочной артерии (BF = 5,79,  $p = 0,016$ ).

Развитие тромбоэмболии ветвей легочной артерии оказалось прямо связанным с показателем  $Y$ , а острого коронарного синдрома и нарушений мозгового кровообращения — с дозой облучения, что одновременно продемонстрировали вариационный, корреляционный и дисперсионный анализ. С учетом сказанного сделаны заключения, имеющие практическую направленность: 1) показатель  $Y > 0,5$  о.е. ( $> M \pm SD$ ) является фактором риска тромбоэмболии ветвей легочной артерии; 2) доза облучения > 80 Гр ( $> M \pm SD$  радикальной лучевой терапии) относится к факторам риска развития острого коронарного синдрома и нарушения мозгового кровообращения.

У здоровых людей показатели VEGF в крови составляют  $90,0 \pm 5,28$  пг/мл,  $ET_1 = 4,0 \pm 0,10$  пг/мл,  $TxA_2 = 8,0 \pm 1,56$  нг/мл,  $HCys = 9,3 \pm 0,48$  мкмоль/л,  $PgI_2 = 72,6 \pm 9,01$  нг/мл,  $cGMP = 11,2 \pm 0,20$  пмоль/мл,  $ESel = 241,6 \pm 12,93$  нг/мл,  $PSel = 40,8 \pm 1,60$  нг/мл. РЛ сопровождается достоверным повышением параметров VEGF в 4,7 раза,  $ET_1$  — в 1,9 раза,  $HCys$  — на 68%,  $cGMP$  — на 23%,  $PSel$  — на 17%, уменьшением на  $\frac{1}{3}$  значений простаглицлинемии. Изменения ( $< M \pm SD >$  здоровых людей) этих показателей выявлены в 100; 90; 76; 71; 50 и 79% случаев соответственно (рис. 2). В группе здоровых людей параметры SV составили  $15,5 \pm 0,23$  мН/м, SE —  $42,8 \pm 0,68$  мН/м, ST —  $42,8 \pm 0,25$  мН/м, SR —  $114,4 \pm 3,03$  с, VE —  $23,7 \pm 1,04$  мН/м. У больных РЛ наблюдали достоверное увеличение значений SE (на 4%),



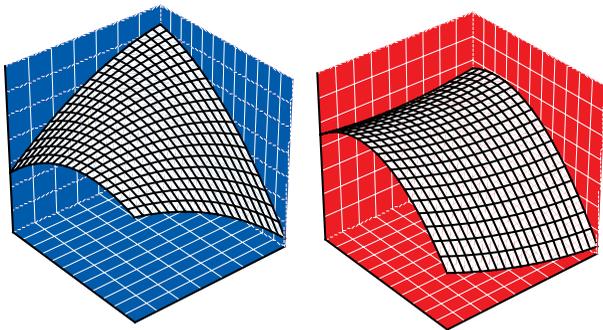
**Рис. 2.** Частота изменений ангиореологических показателей (%) у больных РЛ (< M ± SD > здоровых людей): 1 – SE, 2 – SV, 3 – SR, 4 – ST, 5 – ESeI, 6 – VE, 7 – cGMP, 8 – TxA<sub>2</sub>, 9 – PSeI, 10 – HCys, 11 – Pgl<sub>2</sub>, 12 – ET<sub>1</sub>, 13 – VEGF



**Рис. 3.** Различия ангиореологических показателей крови у больных РЛ с осложнениями РХТ и без таковых (последние приняты за 100%)

$$+39,8421-7,7608 \cdot x+0,4945 \cdot y-0,9936 \cdot x^2+0,9049 \cdot x \cdot y-0,1525 \cdot y^2$$

$$-198,6911-9,8869 \cdot x+12,6271 \cdot y+0,1383 \cdot x^2+0,1118 \cdot x \cdot y-0,1486 \cdot y^2$$



**Рис. 4.** Трехмерные интегральные гистограммы вязкоэластичных свойств крови (SV+SE+VE) у больных РЛ без осложнений РХТ (слева) и с таковыми (справа)

ST (на 11%), SR (на 7%), что выявлено в 5; 18 и 17% случаев соответственно. У больных РЛ с осложнениями РХТ, по сравнению с пациентами без таковых, развитие сосудистой патологии в процессе лечения было достоверно связано с более высокими

исходными показателями в крови HCys (на 39%), SV (на 14%), SE (на 9%) и ST (на 5%) (рис. 3). Особенности интегральных трехмерных гистограмм вязкоэластичных свойств крови (SV+SE+VE) у пациентов с осложнениями РХТ и без таковых приведены на рис. 4.

Как свидетельствует многофакторный ANOVA/MANOVA, характер осложнений РХТ РЛ тесно связан с общим ангиореологическим состоянием крови. На число осложнений от проведенных лечебных мероприятий в расчете на одного больного достоверно влияют (ANOVA) исходные показатели VEGF, HCys, ESeI, SV, SE, ST и SR. При этом значения HCys оказывают дисперсионное воздействие на появление разного по степени тяжести острого нарушения мозгового кровообращения. Анализ множественной регрессии свидетельствует о прямой зависимости сосудистых осложнений РЛ от уровней SV и ESeI. С учетом выполненной статистической обработки полученных данных исследования сделано следующее заключение: показатели SV > 20 мН/м и ESeI > 280 нг/мл (> M ± 2SD больных с осложнениями) являются прогнознегативными в отношении возможных сосудистых осложнений дальнейшей РХТ больных РЛ.

В отношении E-селектинемии представим некоторые комментарии. У больных РЛ, после стимуляции эндотелия реактивно окисленными веществами, ESeI быстро транслоцируется на поверхность эндотелиоцитов. Роль ESeI при РЛ может заключаться в опосредовании адгезии лейкоцитов к активированному сосудистому эндотелию в процессе канкрозного воспаления. Обнаруженное увеличение параметра E-селектинемии у больных РЛ может быть следствием чрезмерного накопления нейтрофилов на поверхности сосудистого эндотелия, которое может наблюдаться при радиохимической ангиопатии. Необходимо подчеркнуть, что малигнизированные клетки у больных РЛ способны экспрессировать рецепторы для ESeI, что гипотетически предполагает определенную роль этой молекулы в формировании не только сосудистых осложнений терапии, но и метастазов опухоли. Дисбаланс ESeI и PSeI во многом определяет гематогенные процессы метастазирования опухолевых клеток РЛ [10, 23].

К типичным маркерам РЛ относятся TGFβ<sub>1</sub>, FN и ОР [11, 16, 19, 20, 28, 29]. Их уровень в СК обследованных нами больных соответственно составил 411,9 ± 12,48 нг/мл, 742,7 ± 7,50 мкг/мл и 40,4 ± 1,13 нг/мл, что достоверно превышало аналогичные показатели здоровых людей (соответственно в 7,8 раза, на 10 и 90%). Уровень FN у больных РЛ отчасти может быть маркером неоангиогенеза [29], в котором, наряду с VEGF, участвует также и провоспалительный цитокин ОР, отражающий неблагоприятное течение РЛ [15, 19, 20].

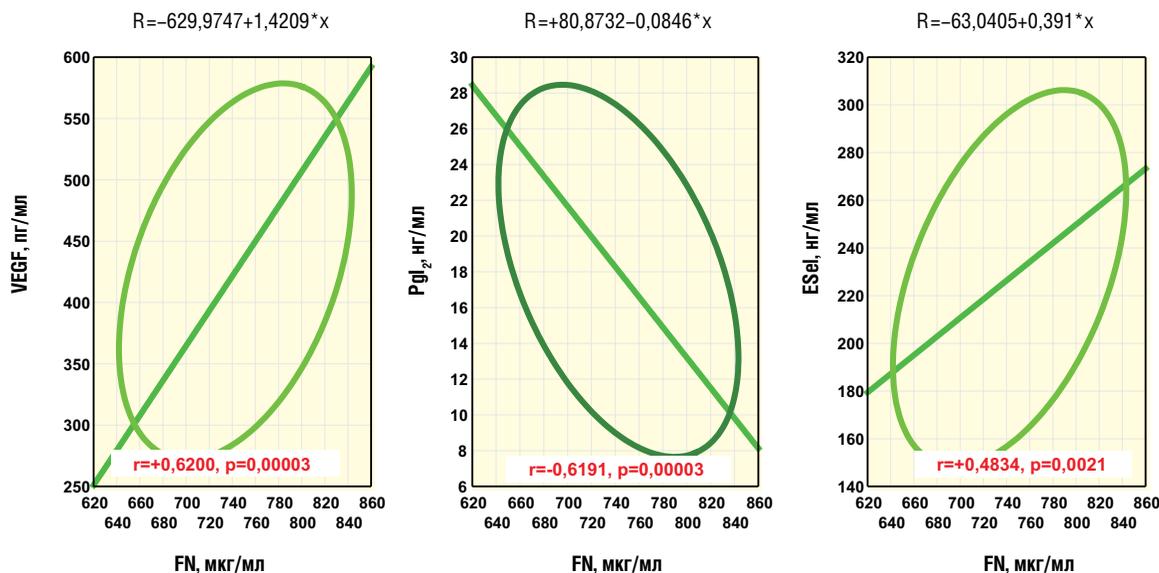


Рис. 5. Гистограммы корреляционно-регрессионных связей содержания в крови FN с параметрами ЭФС у больных РЛ

По нашим данным, уровень фибронектинемии при РЛ прямо коррелирует (рис. 5) с показателями VEGF ( $r = +0,620$ ,  $p < 0,001$ ) и ESEL ( $r = +0,483$ ,  $p = 0,002$ ), а обратно с  $PgI_2$  ( $r = -0,619$ ,  $p < 0,001$ ),  $TGF\beta_1$  — позитивно с VEGF ( $r = +0,352$ ,  $p = 0,030$ ) и негативно с PSEL ( $r = -0,378$ ,  $p = 0,019$ ), а содержание OP имеет прямое соотношение с концентрацией HCys ( $r = +0,331$ ,  $p = 0,043$ ). Кроме сказанного, уровни ST и SR прямо коррелируют с  $TGF\beta_1$ . Таким образом, существуют тесные взаимосвязи классических маркеров опухолевого процесса с ангиореологическим состоянием крови у больных РЛ. Нужно подчеркнуть, что со всеми без исключения параметрами АРСК наблюдаются прямые корреляционные взаимоотношения уровня VEGF, который, помимо прогностического фактора высокой агрессии РЛ [6, 15, 19], является у таких больных важным составляющим компонентом ЭФС, развития неоангиогенеза и проницаемости сосудов [1]. Нами установлены достоверные дисперсионно-корреляционные связи количества осложненных химиотерапевтических препаратов с исходными параметрами в СК VEGF (BF = 8,04,  $p < 0,001$ ;  $t = +0,436$ ,  $p < 0,001$ ),  $TGF\beta_1$  (BF = 3,12,  $p = 0,030$ ;  $t = +0,268$ ,  $p = 0,030$ ) и FN (BF = 2,94,  $p = 0,038$ ;  $t = +0,311$ ,  $p = 0,004$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Интегральный характер сосудистых осложнений РХТ у больных РЛ (легочная гипертензия, кровохарканье, острая сосудистая недостаточность, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения, тромбофлебит, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбоз мезентериальных сосудов) связан с проведением радикальной ЛТ на первичную опухоль и паллиативной ЛТ на отдаленные метастазы; имеет половой

диморфизм (развитие острой сосудистой недостаточности у женщин); определяется Y (тромбоэмболия ветвей легочной артерии).

2. Изменения ангиореологических свойств крови при РЛ проявляются повышением уровня VEGF,  $ET_1$ , HCys, cGMP, PSEL при уменьшении значений  $PgI_2$ , а также изменением параметров SE, ST и SR.

3. Показатели VEGF,  $PgI_2$  и ESEL имеют корреляционные связи с общеизвестными онкомаркерами ( $TGF\beta_1$ , FN, OP) и, наряду с параметром SV крови, могут иметь прогностическую значимость в отношении возможных сосудистых осложнений проводимой радиотерапии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akin Kabalak P, Ciledag A, Demir N, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in patients with lung cancer. *Tuberk Toraks* 2015; 63 (2): 71–7.
2. Alibolandi M, Ramezani M, Abnous K, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of therapy targeting epithelial-cell adhesion-molecule aptamers for non-small cell lung cancer. *J Control Release* 2015; 10 (209): 88–100.
3. Andersen S, Donnem T, Al-Saad S, et al. Diverging prognostic impacts of hypoxic markers according to NSCLC histology. *Thorac Oncol* 2011; 4 (4): 463–71.
4. Bloy N, Pol J, Manic G, et al. Trial Watch: Radioimmunotherapy for oncological indications. *Oncoimmunol* 2014; 3 (9): 954929.
5. Ceniceros L, Aristu J, Castanon E, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2015; 55 (8): 213–9.
6. Domigan CK, Warren CM, Antanesian V, et al. Autocrine VEGF maintains endothelial survival through regulation of metabolism and autophagy. *J Cell Sci* 2015; 128 (12): 2236–48.
7. Fan X, Jia C, Yang J, et al. A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for

rapid isolation and detection of circulating tumor cells. *Biosens Bioelectron* 2015; **71** (15): 380–6.

8. **Giannopoulou E, Siatis KE, Metsiou D, et al.** The inhibition of aromatase alters the mechanical and rheological properties of non-small-cell lung cancer cell lines affecting cell migration. *Biochim Biophys Acta* 2015; **1853** (2): 328–37.

9. **Gradalska-Lampart M, Karczmarek-Borowska B, Radziszewska AU.** Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002–2011. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; **83** (2): 109–19.

10. **Heidemann F, Schildt A, Schmid K, et al.** Selectins mediate small cell lung cancer systemic metastasis. *PLoS One* 2014; **9** (4): 92327.

11. **Kim J, Moon SH, Kim BT, et al.** A novel aminothiazole KY-05009 with potential to inhibit Traf2- and Nck-interacting kinase (TIK) attenuates TGF- $\beta$ 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in human lung adenocarcinoma A549 cells. *PLoS One* 2014; **9** (10): 110180.

12. **Kolhar P, Anselmo AC, Gupta V, et al.** Using shape effects to target antibody-coated nanoparticles to lung and brain endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; **110** (26): 10753–8.

13. **Kong FM, Wang S.** Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2015; **25** (2): 100–9.

14. **Lesyk G, Fong T, Ruvolo PP, Jurasz P.** The potential of enzastaurin to enhance platelet aggregation and growth factor secretion: implications for cancer cell survival. *J Thromb Haemost* 2015; **13** (8): 1514–20.

15. **Lin Q, Guo L, Lin G, et al.** Clinical and prognostic significance of OPN and VEGF expression in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; **39** (4): 539–44.

16. **Munoz-Esquerre M, Huertas D, Escobar I, et al.** Gene and protein expression of fibronectin and tenascin-c in lung samples from COPD patients. *Lung* 2015; **193** (3): 335–43.

17. **Neal JW, Gainor JF, Shaw AT.** Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; **12** (3): 135–46.

18. **Nguyen MP, Lee D, Lee SH, et al.** Deguelin inhibits vasculogenic function of endothelial progenitor cells in tumor progression and metastasis via suppression of focal adhesion. *Oncotarget* 2015; **18** (6): 16588–600.

19. **Ostheimer C, Bache M, Güttler A, et al.** A pilot study on potential plasma hypoxia markers in the radiotherapy of non-small cell lung cancer. Osteopontin, carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor. *Strahlenther Onkol* 2014; **190** (3): 276–82.

20. **Peng B, Wang YH, Huang Z, et al.** Prognostic significance of osteopontin in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; **7** (12): 4616–26.

21. **Pishko GL, Muldoon LL, Pagel MA, et al.** Vascular endothelial growth factor blockade alters magnetic resonance imaging biomarkers of vascular function and decreases barrier permeability in a rat model of lung cancer brain metastasis. *Fluids Barriers CNS* 2015; **17** (12): 5–15.

22. **Preetha A, Banerjee R, Huilgol N.** Dynamic surface tensiometry of tissues using Langmuir films. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2015; **40** (1): 35–43.

23. **Richter U.** Small-cell lung cancer (SCLC) cell adhesion on E- and P-selectin under physiological flow conditions. *Methods Mol Biol* 2014; **1070**: 47–56.

24. **Slotman BJ, van Tinteren H.** Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res* 2015; **4** (3): 292–4.

25. **Ulas A, Turkoz FP, Silay K, et al.** A laboratory prognostic index model for patients with advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014; **9** (12): 114471.

26. **Xie D, Marks R, Zhang M, et al.** Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol* 2015; **10** (8): 1213–20.

27. **Yamada K, Maishi N, Akiyama K, et al.** CXCL12-CXCR7 axis is important for tumor endothelial cell angiogenic property. *Int J Cancer* 2015; **23** (6): 172–8.

28. **Yang H, Zhan L, Yang T, et al.** Ski prevents TGF- $\beta$ -induced EMT and cell invasion by repressing SMAD-dependent signaling in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2015; **34** (1): 87–94.

29. **Zegers CM, Rekers NH, Quaden DH, et al.** Radiotherapy combined with the immunocytokine L19-IL2 provides long-lasting antitumor effects. *Clin Cancer Res* 2015; **21** (5): 1151–60.

30. **Zhou L, Pan Y, Xing Y, et al.** Effects of Feijining Decoction on vascular endothelial growth factor protein expression and changes of T cell subsets in Lewis lung carcinoma-bearing mice. *Biomed Rep* 2015; **3** (3): 403–7.

## INDICATORS OF ANGIORHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD AS MARKERS OF FOLLOW-UP VASCULAR RADIOCHEMOTHERAPY COMPLICATIONS WITH LUNG CANCER

*O. Y. Stolarova*

**Summary. Objective:** to evaluate the indicators of endothelial function of blood vessels (vascular endothelial function — VEF) and adsorption-rheological blood properties (ARBP) prior to the start of the program of radiochemotherapy in patients with different variants of lung cancer (LC) course, correlation with the levels of other tumor markers and selection of parameters that affect follow-up vascular radiochemotherapy complications. **Object and methods:** angiorheological parameters in blood serum (VEF and ARBP) were studied in 115 patients with LC at the age of 24 to 80 years old, among which there were 78.3% of men and 21.7% of women. Central form of LC occurred in 77.4% of cases, peripheral — in 22.6%. Small-cell variant of LC was detected in 16.5% of patients, non-small-cell — in 83.5%, the ratio of IA–IB, IIA, IIB, IIIA, IIIV, and IV disease stages was 1:2:23:35:36. Methods of enzyme immunoassay and oscillating drop were used to study the angiorheological properties of blood serum. As a control, these laboratory parameters were determined in 40 healthy people between the ages of 18 to 62 years. Statistical analysis of the results of the research was carried out using computer variational, nonparametric, correlation, regression, one- (ANOVA) and multivariate (ANOVA/MANOVA) variance analysis (Microsoft Excel and Statistica-Stat-Soft, USA). **Results:** the integral nature of vascular complications of radiochemotherapy of LC (pulmonary hypertension, hemoptysis, acute vascular insufficiency, acute coronary syndrome and acute cerebral circulation disorder, thrombophlebitis, pulmonary artery thromboembolism, mesenteric vascular thrombosis) is associated with radical radiotherapy for primary tumor and palliative for distant metastases, has sexual dimorphism (development of acute vascular insufficiency in women), is determined by the power of chemotherapy (thromboembolism of pulmonary

artery branches). Changes of blood angiorheological properties with LC are accompanied by increased parameters of vascular endothelial growth factor, endothelin-1, homocysteine, cyclic guanosine monophosphate, P-selectin, surface indicators of tension, elasticity and relaxation with decreased prostacyclinemia values. There are correlation relationships with well-known oncomarkers (transforming growth factor  $\beta$ , fibronectin, osteopontin). **Conclusion:** vascular radiochemotherapy complications with LC depend on the initial parameters of blood angiorheo-

logical properties that have prognostic significance in relation to possible side effects of the treatment.

**Key Words:** cancer, lungs, blood, vessels, rheology, radiochemotherapy, complications.

**Адрес для переписки:**

Столярова О.Ю.

03022 Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Национальный институт рака МЗ Украины

E-mail: oncologdorc@gmail.com

Получено: 11.08.2017