

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САМОЙЛОВА ЕЛИЗАВЕТА ВЛАДИМИРОВНА

**НАРУШЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И
ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЁ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1 СТЕПЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель – доктор медицинских
наук, профессор, Давыдкин Игорь Леонидович

Самара, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Современное представление о множественной миеломе.....	15
1.2. Варианты лечения множественной миеломы.....	18
1.3. Артериальная гипертензия - наиболее частый вариант сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с множественной миеломой, получающих терапию по схеме VCD.....	22
1.4. Клиническое значение и методы диагностики эндотелиальной дисфункции у больных ММ на фоне противоопухолевой терапии.....	27
1.5. Клиническое значение однонуклеотидных генетических полиморфизмов биомаркеров эндотелиальной дисфункции....	33
1.6. Возможности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции.....	39
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов.....	46
2.3. Методы исследования.....	51
2.3.1. Лабораторные методы исследования.....	51
2.3.2. Инструментальные методы исследования.....	53
2.3.3. Методы статистического анализа.....	58
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	61
3.1. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия у больных с впервые установленным диагнозом множественной миеломы.....	61
3.2. Изменение биохимических маркеров дисфункции эндотелия	

у больных множественной миеломой в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD.....	64
3.3. Результаты изучения полиморфизмов генов-маркеров эндотелиальной дисфункции.....	71
3.4. Изучение изменения функционирования микроциркуляции у пациентов с множественной миеломой методом лазерной доплеровской флоуметрии.....	78
3.5. Разработка регрессионной модели оценки риска прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с множественной миеломой на фоне противоопухолевой терапии.....	87
3.6. Клинические примеры.....	92
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	95
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Множественная миелома - это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга патологическими плазматическими клетками, секрецией моноклонального иммуноглобулина, выявляемого в крови и/или моче и поражением органов-мишеней. Заболеваемость множественной миеломой составляет порядка 1 % среди всех злокачественных новообразований и до 10–15% опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [19]. Распространена патология преимущественно среди людей старшей возрастной группы - средний возраст составляет 70 лет [91, 124]. В настоящее время пятилетняя выживаемость пациентов с множественной миеломой возросла до 48,5 % вследствие таргетной терапии, которая включает: ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодуляторы (леналидомид и помалидомид), моноклональные антитела (даратамуаб, элутузумаб, изатуксимаб) и глюкокортикостероиды [155]. Однако наиболее часто применяют схемы терапии, содержащие бортезомиб. Данный препарат необратимо ингибирует 20S-субъединицы протеасомы, что сопровождается накоплением патологических белков внутри клеток и нарушением внутриклеточных сигнальных путей. Вследствие этого активируются провоспалительные цитокины, и развивается дисфункция митохондрий, что приводит к неконтролируемому синтезу активных форм кислорода и к клеточному апоптозу. На тканевом уровне это проявляется развитием ремоделирования сосудистой стенки посредством дисфункции эндотелия, активации процессов пролиферации, фиброобразования и гипертрофии [87, 99, 104, 194, 246]. Таким образом, схемы противоопухолевой терапии, включающие в себя бортезомиб, способствуют повышению риска развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Смертность от кардио-васкулярной патологии у больных множественной миеломой

выше, чем в общей популяции [91]. В данной когорте пациентов 15-20 % летальных исходов обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями и вторичными онкологическими процессами [102, 214].

На момент постановки диагноза у большей части пациентов с множественной миеломой уже имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология. В процессе противоопухолевой терапии она выявляется у 60 % больных [156, 216].

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания в старшей возрастной группе являются основной причиной смерти во всем мире. Из сердечно-сосудистой патологии у больных множественной миеломой чаще встречается артериальная гипертензия [101, 156]. В 2014 году распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения составила 34 %, причем более 60 % - у лиц старше 60 лет [33]. Значительное влияние (около 50 %) на развитие сердечно-сосудистых заболеваний также оказывают генетические особенности организма [181, 203]. Одним из наиболее перспективных методов оценки наследственной предрасположенности к развитию сердечно-сосудистой патологии является изучение её корреляции с генами-кандидатами, такими как: ген эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и гены, продукты которых участвуют в фолатном цикле.

По данным Ateya, Poredos и других исследователей, дисфункция эндотелия коррелирует с развитием сердечно-сосудистой патологии [112, 213]. У рассматриваемых пациентов нарушению функции эндотелия могут также способствовать факторы, обусловленные множественной миеломой: повышенная вязкость крови вследствие увеличения содержания белка, анемия, гиперкальциемия и повреждение почек.

Таким образом, для предотвращения развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, увеличения продолжительности жизни населения и достижения целей национального проекта «Здравоохранение» необходима ранняя диагностика и

своевременная коррекция эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе патогенеза сердечно-сосудистой патологии [25].

В настоящее время имеются данные о том, что препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II и β -адреноблокаторов обладают доказанной кардио- и эндотелиопротективной активностью, которая обусловлена уменьшением образования веществ, вызывающих спазм сосудов (ангиотензин II, норадреналин, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1) и увеличением образования или уменьшением распада веществ, расширяющих сосуды (брадикинин, ангиотензин-(1-7), оксид азота, простагландины E2 и I2) [43, 44].

На сегодняшний день в доступной литературе (PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews) данные о комплексном изучении функции эндотелия у больных множественной миеломой и о медикаментозной коррекции выявленных нарушений (в частности, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента) нами не обнаружены.

Степень разработанности темы

Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевой терапии становится отдельной значимой проблемой, так как увеличивается продолжительность жизни больных множественной миеломой, и с возрастом повышается индекс коморбидности.

Механизмы развития сердечно-сосудистой токсичности противомиеломной терапии предположительно связаны с внецелевым действием этих препаратов на протеасомы здоровых клеток, в том числе кардиомиоцитов и эндотелиоцитов. В качестве возможных механизмов рассматривается воздействие на функционирование митохондрий и эндоплазматического ретикулума сосудистого эндотелия и кардиомиоцитов, что в совокупности может приводить к раннему возникновению атеросклероза как одного из основных факторов развития сердечно-

сосудистых заболеваний.

В настоящее время в литературе описано небольшое количество исследований (в информационной базе PubMed имеется 100 публикаций за период с 1994 по 2023 гг), которые подтверждают связь ряда маркеров эндотелиальной дисфункции с течением множественной миеломы, в том числе при терапии ингибиторами протеасом [13, 22, 36]. Однако в доступной литературе не найдена информация о комплексном подходе к исследованию нарушений функции эндотелия и о клинико-диагностическом и прогностическом значении эндотелиальной дисфункции в течении множественной миеломы.

Отдельным аспектам первичной профилактики развития эндотелиальной дисфункции у онкологических больных, в том числе больных лимфопролиферативными заболеваниями, посвящены многие работы российских и зарубежных авторов [9, 15, 24, 27, 93, 207]. Однако до сих пор не проведена комплексная оценка эндотелиальной дисфункции у пациентов с множественной миеломой.

Остаётся неизученной взаимосвязь функционального состояния микроциркуляции с лабораторными показателями, характеризующими функцию эндотелия (эндотелин-1, VEGF-A, гомоцистеин). В доступных публикациях не встречается оценка возможности прогнозирования повышения концентрации биомаркеров повреждения эндотелия с помощью анализа однонуклеотидных полиморфизмов их генов. Также не изучено влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (эналаприла) на функцию эндотелия сосудов у пациентов с множественной миеломой.

Решение обозначенных вопросов актуально для прогнозирования вероятности развития и/или прогрессирования дисфункции эндотелия у больных множественной миеломой и возможной её коррекции эналаприлом. Кардио- и эндотелиопротективный эффект препарата является наиболее изученным, но не у больных множественной миеломой [43, 44].

Работа в данном направлении вносит определенный вклад в

реализацию Указа Президента от 7 мая 2018 г. N 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» по борьбе с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель исследования

Оптимизировать раннюю диагностику нарушения вазорегулирующей функции эндотелия у больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска в процессе противоопухолевой терапии и оценить возможность её коррекции эналаприлом.

Задачи исследования:

1. Оценить функцию сосудистого эндотелия у больных множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска на основании оценки биохимических маркеров (эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, гомоцистеин) и показателей лазерной доплеровской флоуметрии.
2. Выявить взаимосвязь генетических полиморфизмов с лабораторными показателями, характеризующими функцию эндотелия (эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, гомоцистеин).
3. Определить прогностическую значимость результатов комплексной оценки эндотелиальной функции с помощью биохимических маркеров повреждения эндотелия, их генетических полиморфизмов и метода лазерной доплеровской флоуметрии у больных множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска.

Изучить влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (на примере эналаприла) на функцию эндотелия сосудов у пациентов с множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска, получающих терапию по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Научная новизна

1. Впервые изучена функция эндотелия у больных множественной миеломой ПА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска с использованием лазерной доплеровской флоуметрии и биохимических показателей в процессе терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон)
2. Выявлена взаимосвязь функционального состояния микроциркуляции, определяемой лазерной доплеровской флоуметрией с лабораторными показателями, характеризующими функцию эндотелия (эндотелин-1, сосудисто- эндотелиальный фактор роста, гомоцистеин) и их генетическими полиморфизмами.
3. Доказана эндотелиопротективная функция эналаприла у больных множественной миеломой ПА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска.

Теоретическая и практическая значимость. На основании комплексного анализа показателей функции эндотелия сосудов и микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, усовершенствованы подходы к диагностике и определению прогностических критериев развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении множественной миеломы и зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа оценки вероятности прогрессирования эндотелиальной дисфункции с использованием показателей микроциркуляции, биохимических маркеров функционирования эндотелия и их генетических полиморфизмов у больных множественной миеломой» (№ 2023669309 от 13.09.2023). Согласно разработанному патенту «Электрофоретический чип для определения белковых фракций крови» (RU199624 U1, 10.09.2020) усовершенствован диагностический подход к определению ответа на противоопухолевую терапию у пациентов с множественной миеломой.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении, анализе и обобщении данных имеющейся литературы, касающихся коморбидности при множественной миеломе, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленных как самим заболеванием, так и его лечением, методах оценки эндотелиальной дисфункции и состояния микроциркуляции, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования был разработан план этапов диссертационной работы; определены объекты исследования и комплекс современных методов исследования: клинических, лабораторных, инструментальных, в том числе метод лазерной доплеровской флоуметрии, и статистических. В основе методологии проведенного исследования лежат принципы научно-обоснованной медицинской практики [14].

Для достижения поставленной в работе цели было обследовано 89 пациентов, 43 из которых сформировали группу А с медианой возраста 60 лет (множественная миелома ПА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска) и 46 - группу В с медианой возраста 60 лет (гипертоническая болезнь I стадии 1 степени низкого риска).

На первом этапе сравнивали пациентов группы А до начала противоопухолевого лечения с группой В с целью оценки влияния множественной миеломы на эндотелий сосудов. Затем пациенты группы А были повторно обследованы после 3-х курсов противоопухолевой терапии для оценки её влияния на функциональную активность эндотелия. Пациенты были рандомизированы на группы в зависимости от значений артериального давления:

-группа А1 – 22 пациента с множественной миеломой ПА стадии по Durie- Salmon, R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, у которых значения САД были 140-159 мм рт.ст. и/или ДАД 90-99 мм рт.ст., и к лечению которых после 3-го курса противоопухолевого лечения была добавлена терапия эналаприлом по 5 мг 2 раза в сутки, в соответствии с Национальными клиническими

рекомендациями по артериальной гипертензии [4].

- группа A2– 21 пациент с множественной миеломой ПА стадии по Durie- Salmon, R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, к лечению которых после 3-го курса противоопухолевого лечения не добавляли антигипертензивную терапию, а продолжали контролировать артериальное давление, так как оно находилось в пределах нормальных значений.

После 6 курса противоопухолевого лечения пациенты группы A1 и A2 были обследованы аналогично предыдущим контрольным точкам. Нами оценивалось влияние эналаприла на функциональную активность эндотелия больных множественной миеломой.

Диагноз множественная миелома (код по МКБ-10 C90.0), ПА стадии устанавливался в соответствии с классификацией Durie-Salmon и R-ISS [20].

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлено нарушение процессов микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция у пациентов с множественной миеломой ПА стадии по Durie-Salmon, R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска до начала противоопухолевой терапии.
2. Определены диагностическое и прогностическое значение лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных множественной миеломой ПА стадии по Durie-Salmon, R-ISS и в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска после 3 и 6 курсов противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).
3. Доказана эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у больных множественной миеломой ПА стадии по Durie-Salmon, R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведенного исследования внедрены в работу отделений гематологии и химиотерапии № 1 и № 2 Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Данные, полученные в ходе исследования, используются в учебной работе кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Автору принадлежит основная роль в моделировании и проведении исследования: сформулирована тема диссертации, разработан дизайн исследования, сформированы группы пациентов, проведены клинические наблюдения и статистическая обработка результатов, подготовлены к публикации статьи и представлена диссертационная работа к защите. Печатные научные работы по теме исследования опубликованы в соавторстве с долей личного участия диссертанта 90 % в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus. Автор лично принимала участие во внедрении полученных результатов в учебную работу кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. По результатам проведенных исследований в соавторстве получен патент на полезную модель «Электрофоретический чип для определения белковых фракций крови» и зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа оценки вероятности прогрессирования эндотелиальной дисфункции с использованием показателей микроциркуляции, биохимических маркеров функционирования эндотелия и их генетических полиморфизмов у больных множественной миеломой».

Степень достоверности полученных результатов и апробация работы. Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным по количеству клиническим материалом, оптимально подобранными группами сравнения, современными методами исследования и статистической обработкой данных. При выполнении диссертационного

исследования применены современные высокоинформативные методы обследования пациентов. Диссертационная работа прошла экспертную оценку корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований в центре доказательной медицины и биostatистики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны и получены лично автором. Текст диссертации написан аспирантом лично.

Материалы диссертации представлены на XVIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2022), XIV Национальный конгрессе терапевтов (Москва, 2019), Всероссийской научно- практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2020, 2021, 2022), Межрегиональной научно-практической конференция «Междисциплинарные вопросы гематологии и терапии» (Самара, 2021, 2022).

Опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях перечня ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций и 3 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Получен 1 патент на полезную модель и зарегистрирована 1 программа для ЭВМ.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Работа выполнена по плану научно- исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Тема диссертационной работы является фрагментом межкафедральной комплексной темы: «Оптимизация диагностики, профилактики и лечения заболеваний системы крови и внутренних органов на основе комплексного системного подхода» (номер государственной регистрации АААА-А17- 117062110023-2 от 21.06.2017).

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения с обсуждением результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 146 страницах текста, иллюстрирована 18 рисунками и 24 таблицами, 2 клиническими примерами. Работа имеет список литературы, включающий в себя 280 источников, в том числе: отечественных работ – 42, зарубежных – 238.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Современное представление о множественной миеломе

Множественная миелома (ММ) – В-клеточное злокачественное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин, приводящее к органной дисфункции. Самым ранним, с исторической точки зрения, описанием ММ был случай Томаса Макбина, проживавшего в Лондоне в 1844 году. Мужчине было 45 лет, когда он стал отмечать повышенную утомляемость и боль в поясничном отделе позвоночника. Образец мочи был изучен английским врачом Генри Бенс Джонсом, который подсчитал, что пациент экскретировал более 60 г белка в день. Спустя 28 лет в результате патологоанатомического вскрытия другого 47-летнего мужчины с подобной клинической картиной российский хирург О. А. Рустицкий на основании увиденного ввел термин «множественная миелома» [172, 173].

В настоящее время ММ представляется генетически сложным плазмоклеточным новообразованием, характеризующимся продукцией моноклонального иммуноглобулина, что определяет развитие CRAB-синдрома (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и литические поражения костей) [94, 223].

Множественная миелома – одно из самых частых гематологических злокачественных новообразований во всем мире, занимающее 24-е место среди всех онкологических заболеваний [140]. Заболеваемость составляет порядка 1 % среди всех злокачественных новообразований и до 10–15 % всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. За последние 30 лет этот показатель увеличился, что может быть связано с улучшением качества диагностики [188]. В настоящее время известно, что 15-20 % летальных случаев обусловлены сердечно-сосудистой патологией [214]. Средний

возраст постановки диагноза ММ колеблется от 69 до 73 лет, при этом 63 % пациентов старше 65 лет [20, 54, 240]. Это является предрасполагающим фактором к развитию и/или прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. По данным Торрiла и соавторов, у 27 % пациентов к моменту постановки диагноза уже имеется сердечно-сосудистая патология, частота которой удваивается через 2 года [102]. Другими факторами риска является сама ММ за счёт гипервискозного синдрома, анемии и гиперкальциемии, а также токсичное действие противоопухолевой терапии.

Данные по этиологии ММ противоречивы. Известно, что факторами риска являются возраст (средний возраст постановки диагноза составляет 69 лет), раса (у афроамериканцев ММ диагностируется в два раза чаще), пол (мужчины подвержены риску в 1,5 раза больше, чем женщины), семейный анамнез, антигенная стимуляция вирусными инфекциями, а также коморбидность [20], что подтверждено данными метаанализов и систематических обзоров [60, 127, 146, 147, 198]. И профессиональные факторы вносят определенный вклад в возникновение ММ. Так, профессия пожарного коррелирует с увеличением риска почти на 50 % [82], профессия «парикмахер» - на 40 % [242]. Воздействие сельскохозяйственных факторов также достоверно способствует повышению частоты развития ММ [166, 208]. Однако, по данным Hsu WL и соавторов, полученным в результате когортного исследования, доказательств статистически значимого повышения риска развития ММ у выживших после атомной бомбардировки нет [249]. По данным международного консорциума, возможное возникновение ММ повышено при существовании родственника первой степени родства с любым лимфопролиферативным заболеванием. Это подтверждает значимость генетической предрасположенности в этиологии ММ [198].

Таким образом, информация, касающаяся этиологии ММ остаётся неоднозначной и требует дальнейшего изучения.

С начала 2000-х годов наблюдается ускоренный рост знаний,

относящихся к геномным и молекулярным характеристикам ММ, эволюционирующих от метафазного кариотипирования и флуоресцентной гибридизации *in situ* к более высокопроизводительным технологиям, таким как профилирование экспрессии генов и секвенирование нового поколения.

Достижения в области геномных методов исследования способствовали лучшему пониманию лежащих в основе ММ генетических аномалий не только на хромосомном уровне, но и на уровне гена, демонстрирующего фенотипическую гетерогенность заболевания [197]. Это генетически сложное заболевание, развивающееся в многоэтапном процессе, который берет начало в предраковых состояниях после первичных генетических событий, включая хромосомные транслокации с участием генов тяжелой цепи иммуноглобулина и анеуплоидию. Впоследствии вторичные генетические события, включая аномалии числа копий, гипометилирование ДНК и приобретенные мутации, приводят к прогрессированию заболевания [139, 197]. Более того, ММ обладает значительной клональной гетерогенностью, которая характеризуется разными геномными аномалиями, способными влиять на чувствительность к лекарствам [170, 248].

Существует четыре основных подтипа ММ, на которые приходится более 80 % пациентов с этим заболеванием. Они включают трисомную ММ, t (11; 14) ММ, t (4; 14) ММ и ММ с транслокациями t (14; 16) или t (14; 20) ММ [161, 222]. Вторичные цитогенетические аномалии, такие как делеция 17p, усиление 1q, делеция 1p, делеция 13q или моносомия 13 хромосомы, могут возникать при любом из первичных цитогенетических типов ММ и в дальнейшем изменять течение заболевания, ответ на терапию и прогноз [222].

Таким образом, ММ продолжает оставаться мультифакторным некурабельным заболеванием. Однако, благодаря доступности выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-

ТГСК) и появлению новых терапевтических классов препаратов, таких как ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулирующие препараты (леналидомид, помалидомид), моноклональные антитела (даратамуаб, элутекумаб), ингибитор антиапоптозного белка BCL-2 (венетоклакс) и ингибитор ядерного протеина XPO1 (селинексор), которые теперь используются в комбинации, мы наблюдаем значительный прогресс в лечении пациентов с ММ и увеличение общей выживаемости [229].

1.2. Варианты лечения множественной миеломы

По данным программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов в онкологии средняя общая выживаемость больных ММ достигла 60 месяцев [153].

В настоящее время пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим полной ремиссии или очень хорошей частичной ремиссии рекомендуется выполнение аутотрансплантации ГСК.

Пациенты, соответствующие критериям выполнения ауто-ТГСК, получают индукционную терапию в течение четырех-шести циклов перед сбором стволовых клеток для уменьшения опухолевой нагрузки, устранения повреждения органов-мишеней и улучшения качества трансплантата [66]. При выборе схемы индукционной терапии необходимо учитывать осложнения ММ и сопутствующие заболевания пациента, так как для данной возрастной категории характерна манифестация сердечно-сосудистой патологии [20].

В связи с этим за последнее десятилетие FDA было одобрено 12 лекарств, в том числе: ингибитор протеасом (ИП) – иксазомиб для перорального приема, ингибитор гистондеацетилазы - панобиностат,

пероральный селективный ингибитор ядерного экспорта – селинексор, три дополнительных моноклональных антитела: даратумумаб (анти-CD38), элотузумаб (антисигнальная лимфоцитарная активационная молекула F7 (SLAMF7)), и совсем недавно, в 2020 г., был утвержден изатуксимаб (анти-CD38). Данные антитела оказывают влияние на плазмочиты посредством нескольких процессов с небольшими отличиями в их механизмах [164, 261]. Единственная разница заключается в том, что даратумумаб вызывает апоптоз через опосредованное Fc-рецептором связывание опухолевых клеток с моноклональным антителом, а изатуксимаб вызывает апоптоз без перекрестного связывания через каспазазависимые и связанные с лизоцимом пути, приводя к гомотипической агрегации [256]. Но не стоит забывать про иммуномодуляторы, глюкокортикостероиды и цитостатики, которые вместе или по отдельности входят во многие схемы противоопухолевой терапии, являясь её классическими элементами.

Несмотря на широкий спектр групп лекарственных препаратов, к настоящему времени сформировалось устойчивое мнение, что противомиеломная терапия на основе бортезомиба является одной из наиболее распространенной в Российской Федерации, особенно при развитии острого повреждения почек и при высоком риске патологических переломов [76, 79, 80, 162].

Проведено достаточное количество рандомизированных клинических исследований схем лечения на основе бортезомиба. В этих исследованиях бортезомиб сравнивался с другим ингибитором протеасом, таким как карфилзомиб в дозе 56 мг/м² (ENDEAVOR) или дублетом бортезомиба и дексаметазона (Vd), или комбинацией панобиностата с бортезомибом и дексаметазоном (FVd против Vd; PANORAMA 1), комбинацией элотузумаба с бортезомибом и дексаметазоном (EVd против Vd), комбинацией даратумумаба с бортезомибом и дексаметазоном (DVd против Vd; CASTOR), комбинацией помалидомида с бортезомибом и дексаметазоном (PVd против

Vd; OPTIMISMM), комбинацией венетоклакса с бортезомибом и дексаметазоном (VenVd против Vd; BELLINI) и селинекса с бортезомибом и дексаметазоном (BOSTON) [50, 92, 114, 151, 211, 224, 261]. В данных исследованиях не было обнаружено значительных токсичных эффектов комбинированных схем. В частности, безопасность карфилзомиба была аналогична той, что наблюдалась в исследовании ASPIRE.

При анализе общей 5-летней выживаемости в ретроспективном исследовании, сравнивающем терапию по схеме VCD, VD, RD, VRD, TD и терапию винкристином, доксорубицином и дексаметазоном (VAD), авторы сообщили о следующих показателях: 79,2 %, 72,3 %, 79,2 %, 79,0 %, 57,4 % и 63,4 % ($p = 0,001$), соответственно. В многопараметрическом анализе схема VRD превосходила по ОБ схему VCD (ОШ 0,32; 95 %; ДИ от 0,10 до 0,88; $p = 0,03$) и VD (ОШ 0,16; 95 %; ДИ от 0,04 до 0,52; $p = 0,002$) [247].

В связи с этим триплеты, содержащие ингибитор протеасом и иммуномодулирующий агент, наиболее предпочтительны в качестве индукционной терапии 1 линии [66]. А сочетание бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (VRD) является наиболее приемлемой схемой индукции в связи с более высокой ВБП (43 месяца; $p = 0,0018$), ОБ (75 месяцев; $p = 0,025$) и глубиной ответа (ОХЧР у 82 %; $p = 0,02$), которая позволяет достигать ПР у 23–48 % пациентов с впервые выявленной ММ, учитывая средний возраст [77, 136, 174, 209, 279]. Однако по экономическим причинам леналидомид не всегда доступен для использования в 1 линии. Поэтому в качестве индукционной терапии чаще применяется схема VCD на основе бортезомиба, циклофосфида и дексаметазона.

Глюкокортикостероиды (ГК), такие как преднизолон и дексаметазон, представляют собой стероидные гормоны, которые уже более 50 лет используются для лечения ММ. В 1972 году Ghering и соавторы сообщили, что наномолярные концентрации дексаметазона вызвали цитотоксичность в клетках ММ, содержащих цитозольные глюкокортикоидные рецепторы

[137]. Известно, что ГК связывают цитозольные глюкокортикоидные рецепторы (ГР), которые затем перемещаются в ядро, чтобы модулировать экспрессию гена. Комплекс ГК- ГР связывается как гомодимер с элементами ответа ГК, чтобы трансаktivировать гены-мишени, включая аннексин I и фосфатазу MAPK 1 [228]. Кроме того, ГК косвенно репрессируют гены-мишени посредством ингибирующих взаимодействий мономеров ГК-ГР с факторами транскрипции, включая ядерный фактор κB и активатор протеин-1 (AP-1) [236], важные факторы в патогенезе ММ [217, 245]. Существует сильная корреляция между индукцией трансаktivации ответного элемента ГК и индукцией апоптоза патологических плазмочитов [233].

Включение бортезомиба, одобренного FDA в 2003 году, в схемы лечения больных ММ представляется важным событием, поскольку он является первым препаратом с новым механизмом действия за многие годы использования преимущественно иммуномодуляторов. А также продемонстрировал эффективность в различных комбинациях лекарственных препаратов при впервые выявленной и рецидивирующей/рефрактерной ММ [77]. Бортезомиб - производное бороновой кислоты, которое действует посредством обратимого ингибирования 26S сайта как конститутивной, так и иммунопротеасомы. Ингибирование активности протеасом влечет за собой повышение чувствительности патологических плазмочитов к стандартной противоопухолевой терапии и преодолению резистентности к ней [219]. В терапевтических дозах приводит к увеличению убиквитилированных белков, а также к активации протеинкиназы В альфа (Akt1), ядерного фактора κB (NF- κB) и пути NFAT- кальциневрина, которые могут способствовать развитию миокардиальной гипертрофии и усугубить соматический статус пациента. Активация NF κB , снижение экспрессии адениннуклеотидтранслказы типа 1 (ANT1) и внутриклеточные убиквитилированные белки дополнительно влияют на внутриклеточную передачу сигналов и вызывают митохондриальную дисфункцию, продукцию реактивных форм кислорода и ультраструктурные изменения [254].

Успешное применение бортезомиба также связывают с влиянием на микроокружение костного мозга, что проявляется снижением связывания миеломных клеток с клетками стромы и последующим ингибированием секреции интерлейкина-6 и паракринного роста опухоли [254, 255]. Nawrocki и коллегами было продемонстрировано снижение секреции фактора роста эндотелия сосудов клетками миеломы под воздействием бортезомиба [113], а также антипролиферативное действие на клетки эндотелия сосудов [74]. Кроме того, данный представитель класса ИП оказывает заметное воздействие на развитие и прогрессирование связанного с миеломой патологического изменения костной ткани, ингибируя DKK1 (Dickkopf-1) и RANKL и повышая уровни щелочной фосфатазы и остеокальцина, таким образом подавляя активность остеокластов и стимулируя остеобласты. Это приводит к уменьшению резорбции и повышению образования новой костной ткани [73, 75, 253].

В связи с вышесказанным, терапевтические комбинации на основе бортезомиба в настоящее время остаются широко используемыми в качестве первой линии терапии и применяются для пациентов с ММ в первичных, рецидивирующих и резистентных состояниях [171].

Таким образом, режим VCD, который сочетает в себе циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон, является оптимальной и предпочтительной комбинацией в качестве индукционной терапии с последующей ауто-ТГСК при невозможности проведения терапии по схеме VRD.

1.3. Артериальная гипертензия - наиболее частый вариант сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с множественной миеломой, получающих терапию по схеме VCD

Достижения в лечении ММ привели к значительному улучшению прогноза и увеличению продолжительности жизни данной группы пациентов. Однако одной из основных причин смерти продолжает оставаться кардиоваскулярная патология [85, 238, 244]. Частота сердечно-сосудистых

явлений в группе пациентов с впервые установленным диагнозом составляет 72 % [78]. Известно, что 15-20 % летальных исходов в данной когорте пациентов обусловлены ССЗ [214]. Из сердечно-сосудистой патологии у больных ММ намного чаще встречается артериальная гипертензия (АГ) [156].

АГ - основной источник бремени глобального здравоохранения. В 2014 году распространенность АГ среди взрослого населения составила 34 % и более 60 % у лиц старше 60 лет [33].

В результате Фрамингемского исследования сердца стало известно, что АГ предшествует развитию сердечной недостаточности у 91 % пациентов. Риск развития сердечной недостаточности у лиц с АГ по сравнению с людьми, не страдающими данным заболеванием, почти в 2 раза выше у мужчин и в 3 раза выше у женщин [252]. Развитие АГ связано с возрастным ремоделированием сосудов, характеризующимся перестройкой компонентов сосудистой стенки, включая внеклеточный матрикс (ВКМ) [187]. Кроме возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и последствий противоопухолевой терапии, причинами развития АГ у данных пациентов могут быть проявления ММ, характеризующиеся анемией, синдромом гипервязкости, гиперкальциемией, и, безусловно, особенности образа жизни (курение, гиподинамия, диета с преобладанием белка, чрезмерное употребление поваренной соли) [156].

Ремоделирование сосудов представляет собой адаптивную реакцию на изменение напряжения стенки и её сдвига, которые приводят к деградации и реорганизации сосудистых белков ВКМ, таких как коллаген, эластин, протеогликан и фибронектин [68, 259]. В деградации белка ВКМ путем расщепления внутренних пептидных связей участвуют матричные металлопротеиназы (ММП), представляющие собой большое количество эндопептидаз. ММП участвуют не только в ремоделировании кровеносных сосудов, но и в ангиогенезе.

Регуляция синтеза и активности ММП очень сложна. Активные формы кислорода (АФК), факторы роста, цитокины и гормоны могут влиять на транскрипцию ММП через активацию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), ингибирование фосфатазы МАРК, инактивацию гистондеацетилазы (участвующей в репрессии гена) или рекрутирование различных факторов ремоделирования хроматина [47]. Также существуют некоторые стимулы, которые вызывают экспрессию и активацию ММП, такие как окислительный стресс, воспаление, ангиотензин II и гемодинамические изменения [271].

Эндотелио- и кардиотоксичные побочные эффекты противоопухолевой терапии лежат в основе сердечно-сосудистого континуума и могут значительно снизить качество жизни и выживаемость больных ММ во время и после терапии.

В схемах лечения пациентов с ММ широко используется дексаметазон в связи с противовоспалительными и противоаллергическими свойствами. Однако, признано, что ГК вызывают дозозависимую АГ [185]. А патогенез развития АГ потенциально связан с вегетативным дисбалансом в регуляции сердечной деятельности и изменениями барорефлекса [131, 132, 234]. Также считается, что глюкокортикоидная АГ является результатом изменения реактивности сосудов [185]. На сегодняшний день доказан проатерогенный эффект ГК. Это подтверждает тот факт, что у лиц с болезнью Кушинга определяется высокая концентрация ЛПНП, утолщение интимально-медиального слоя и более суженный просвет в сонных артериях по сравнению с людьми того же возраста и пола без болезни Кушинга [183, 184]. Стоит отметить, что ремоделирование сосудов при использовании препаратов из данной группы происходит независимо от присутствия нескольких факторов риска ССЗ/атеросклероза [183].

Кроме ГК, в схемах лечения ММ часто используется такой препарат, как бортезомиб. Он относится к группе ИП и обратимо связывается с $\beta 5$ -субъединицей конститутивной протеасомы, а также с $\beta 5i$ -субъединицей

иммунопротеасомы.

Так как злокачественные плазматические клетки обладают очень высокой степенью протеасомной активности, препарат способствует их разрушению. Однако плазмоциты - не единственные клетки в организме с высокой активностью протеасом. Известно, что кардиомиоциты и эндотелиоциты также характеризуются высокой скоростью метаболизма [145, 206]. По данным Li и соавторов, существует связь между использованием бортезомибсодержащих схем лечения и развитием сердечно-сосудистых нежелательных явлений [88, 92, 226]. Кардиоваскулярные осложнения включают АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), кардиомиопатию, тромбоэмболические осложнения и легочную гипертензию [83, 159]. Кардиотоксичность бортезомиба, приводящая к сердечной недостаточности [72, 143, 232, 260, 275], ишемической болезни сердца и полной АВ-блокаде связана с высокой кумулятивной дозой препарата [87, 221]. Ранее мы описали механизм действия ИП, который включает в себя увеличение убиквитилированных белков в клетках, активацию протеинкиназы В альфа (Akt1), ядерного фактора κВ (NF-κВ) и пути NFAT-кальциневрина [176]. Сигнальный путь PI3K/Akt катализирует выработку вторичного липидного мессенджера фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) на клеточной мембране. Этот путь чаще других участвует в метаболизме липидов у онкологических больных, и это может быть причиной увеличения содержания липопротеидов в процессе противоопухолевой терапии [220].

Другим часто используемым препаратом в онкогематологии является циклофосфамид (ЦФ). Это один из старейших противоопухолевых препаратов, который используется в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями с 1959 г и остаётся основой терапии гематологических злокачественных новообразований [81, 116].

ЦФ - это алкилирующий агент, активный метаболит которого образует

высокорепактивный циклический катион азиридиния, способного реагировать с N (7) гуанином и цитозином из ДНК [276]. Из-за двух реактивных фрагментов молекула может образовывать межнитевые поперечные сшивки [135]. Поэтому эффект ЦФ не зависит от клеточного цикла. Однако наиболее чувствительны к ЦФ, как и ко всем алкилирующим агентам, быстро пролиферирующие клетки [264].

ЦФ и его метаболит вызывают изменение в балансе вазоактивных субстанций, снижение NO, увеличение концентрации ЭТ-1 и активацию плазминогена, приводящих к окислительному стрессу, усугубляющему эндотелиальное воспаление и к инициации и/или прогрессии тромботических осложнений. Эти явления приводят к спазму сосудов, митохондриальной дисфункции и, как следствие, к развитию АГ и ИБС [195]. Разница в выраженности фармакологического эффекта зависит от метаболизма препарата, вводимой дозы и режима дозирования [152].

Кардиотоксичность, связанная с дозой препарата, является ограничивающим фактором для его использования. ЦФ-индуцированная эндотелио- и кардиотоксичность колеблется от 7 до 28 % случаев, а смертность от 11 до 43 % при терапевтической дозе 170-180 мг / кг, в / в [195].

Таким образом, АГ имеет сложную патофизиологическую основу, при которой множество физиологических путей и механизмов сочетаются с генетическими факторами и факторами окружающей среды, что в конечном итоге формирует фенотип. Необходимо отметить, что развитие АГ, как правило, всегда является следствием дисфункции эндотелия.

1.4. Клиническое значение и методы диагностики эндотелиальной дисфункции у больных ММ на фоне противоопухолевой терапии

Эндотелий сосудов является важной активной аутокринной, эндокринной и паракринной частью сердечно-сосудистой системы, играющей жизненно важную роль в поддержании гомеостаза и сосудистого тонуса. Эндотелий представляет собой слой плоских клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. Он образует границу между циркулирующей кровью и остальной частью сосудистой стенки [133].

В нормальном физиологическом состоянии эндотелий участвует в регуляции клеточной адгезии, поддержании тромборезистентности (тромбоз и тромболизис), сократительной способности сосудов [118]. Особый интерес представляет реакция эндотелия на гемодинамические изменения, которая может проявляться высвобождением вазорелаксантов (NO, простациклин и эндотелиальный релаксирующий фактор), вазоконстрикторов (эндотелин-1) или антитромботических молекул (активаторы плазминогена) [55]. Нарушение баланса вышеуказанных веществ называется эндотелиальной дисфункцией (ЭД), которая лежит в основе патогенеза ССЗ.

Нohensinner и соавторы утверждают, что к ЭД также приводит старение эндотелиальных клеток (ЭК) [97]. В патогенезе сосудистого старения выделяют ряд молекулярно- генетических механизмов: клеточная и митохондриальная дисфункция, дисфункция эндотелия, истощение пула прогениторных клеток, укорочение и/или повреждение теломер и хроническое воспаление [263]. Возникающее с возрастом нарушение функций митохондрий, в основе которого лежит повреждение митохондриальной ДНК, приводит к дисбалансу между антиоксидантными системами и производством АФК, что лежит в основе окислительного стресса. Следующим важным этапом сосудистого старения является увеличивающаяся дисрегуляция сосудистого тонуса. Например, стареющие ЭК характеризуются ослабленной продукцией эндотелиального оксида азота,

повышенным высвобождением ЭТ-1, усиленным воспалением и клеточным апоптозом [53].

Как известно, противоопухолевая терапия также оказывает токсичный эффект на эндотелий. Так, ЦФ и его метаболиты вызывают прямое повреждение эндотелиальных клеток и нарушают их физиологические функции. Сообщалось, что ЦФ инициирует окислительный стресс, который повышает проницаемость эндотелия сосудов и запускает каскад адгезии лейкоцитов, приводящий к изменению передачи эндотелиального сигнала и ЭД. Имеются данные о том, что ЦФ или его метаболиты приводят к уменьшению количества эндотелиальных клеток-предшественников за счет угнетения костного мозга, что снижает способность восстанавливать поврежденные клетки и вызывать последующую ЭД [221].

Одной из основных причин эндотелио- и кардиотоксичности ЦФ является окислительный стресс. Он может быть вызван нарушением функционирования митохондрий и/или эндоплазматического ретикулаума посредством NADPH, АФК, RNS и Nrf-2-ОН сигнальных путей [99]. В норме оксид азота, продуцируемый L- аргинином при экспрессии eNOS, диффундирует в гладкие мышцы сосудов и способствует их расслаблению. Кроме сосудорасширяющего эффекта, NO (eNOS) также оказывает антикоагулянтный, антипролиферативный, антитромботический и противовоспалительный эффекты. Последний опосредуется взаимодействием NO с цистеином, который модулирует и удерживает NF-κB в инактивированном состоянии.

ЦФ или его метаболит ингибирует фосфорилирование eNOS, что приводит к снижению продукции NO, снижению eNOS димера и усилению образования мономера eNOS, что вызывает ЦФ-индуцированное разобщение eNOS. Процесс разобщения eNOS приводит к образованию пероксинитрита, оказывающего разнообразное патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему [246].

Одной из наиболее часто поражаемых ЦФ клеточных органелл являются митохондрии. ЦФ вызывает набухание митохондрий, агрегацию хроматина, конденсацию цитоплазмы, расщепление и вакуолизацию ядра [104]. Поскольку более 90 % АТФ производится митохондриями [193], любые изменения в них или цепи переноса электронов могут усугублять повреждение эндотелия [168].

Патологическое состояние, вызванное действием ЦФ или его не менее токсичным метаболитом, таким как акролеин, всегда вызывает повреждение эндоплазматического ретикулума (ЭР) [190]. И оно напрямую связано с апоптозом [227]. Помимо повреждения ЭР и апоптоза есть доказательства нарушения гомеостаза кальция, которое опосредовано изменением Ca^{2+} АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, фосфоламбаном и кальсеквестрином [110, 278].

Появляется все больше свидетельств об изменении содержания ЭТ-1 в крови при терапии ЦФ. ЭТ-1 – это важное вазоактивное вещество, которое высвобождается из эндотелия, чтобы уравновесить эффект NO. ЭТ-1 действует на рецепторы ЭТА и ЭТВ, расположенные на кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК) [126]. Гиперсекреция ЭТ-1 под влиянием ЦФ вызывает снижение сердечного выброса и перегрузку сердца [189]. При изменении ФВЛЖ и кардиомиопатии, часто наблюдаемых видах кардиотоксичности, вызванных ЦФ, наблюдается постоянное и стойкое повышение уровня ЭТ-1 в плазме [70, 123]. ЭТ-1 вызывает гипертрофическое ремоделирование миокарда за счет индукции IP3/РКС, активацию ММП, тучных клеток, приводя к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что в свою очередь приводит к гиперсократимости, воспалению и апоптозу в кровеносных сосудах, кардиофибробластах и кардиомиоцитах. Помимо влияния на вазомоторную функцию, ЦФ-индуцированное изменение ЭТ-1 активирует и повышает хемотаксическую адгезию $\text{TNF-}\alpha$, макрофагов и моноцитов к эндотелию [231].

Это также активирует путь NF- κ B, ведущий путь, лежащий в основе эндотелиального воспаления и ЭД [95]. Также сообщалось о том, что ЦФ вызывает экстравазацию белков, токсичных метаболитов и эритроцитов, которые разрушают ЭК, закупоривают мелкие артерии и смещают эндотелиоциты, таким образом оказывая прямое повреждающее действие на кардиомиоциты и кровеносные сосуды [105]. Эти изменения в совокупности приводят к ЭД.

Известно, что кроме ЦФ ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилозомиб), применяемые в качестве первой линии противоопухолевой терапии у пациентов с ММ, приводят к увеличению убиквитилированных белков и активации NF- κ B и пути NFAT-кальциневрина, что способствует развитию гипертрофии миокарда. В совокупности активация NF- κ B, снижение экспрессии адениннуклеотидтранслоказа типа 1 (ANT1) и внутриклеточные убиквитилированные белки нарушают интрацеллюлярную передачу сигналов и вызывают митохондриальную дисфункцию, приводящую к продукции АФК и ультраструктурным изменениям [95]. Также ИП стимулируют выработку вторичного липидного мессенджера на поверхности клеток. Что, возможно, приводит к увеличению концентрации липидных фракций [220]. Доказан проатерогенный эффект ГК. Этот факт подтверждает то, что лица с болезнью Кушинга демонстрируют более высокую циркуляцию ЛПНП, утолщение интимально-медиального слоя и более суженный просвет в сонных артериях по сравнению с людьми того же возраста и пола без болезни Кушинга [90, 186]. Примечательно, что ремоделирование сосудов происходит независимо от присутствия нескольких факторов риска ССЗ/атеросклероза, включая курение, избыточная масса тела, АД, уровень глюкозы и уровень липидов [186]. Как известно, окислительный стресс имеет решающее значение в увеличении экспрессии генов ММП и их активности, что влияет на их способность протеолизировать как вне-, так и внутриклеточные белки в гладкомышечных сосудах [6].

В связи с вышеизложенным, приходит понимание необходимости динамической оценки функции эндотелия в процессе противоопухолевой терапии. Она осуществляется посредством инвазивных методов, к которым относят инструментальные (коронарная эпикардальная вазореактивность, коронарная функция микрососудов – доплеровский тест, кровотокопосредованное расширение, венозная окклюзивная плетизмография, периферическая артериальная тонометрия) и лабораторные (определение содержания биохимических маркеров в крови), а также неинвазивные методы функциональной диагностики (ультразвуковые доплерографические, сфигмоманометрические и пневмо-, фото-или электроплетизмографические исследования и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)) [19, 37, 100, 230]. Каждый из методов имеет как преимущества, так и недостатки, такие как: инвазивность, большие трудозатраты и стоимость, что ограничивает их широкое применение в практическом здравоохранении. Стандарта для оценки функции эндотелия нет. В связи с отсутствием алгоритма диагностики ЭД как токсичного эффекта противоопухолевой терапии актуальным становится понимание механизма её развития, поэтому сфокусируем в данной работе внимание на наиболее перспективных методах диагностики.

Для точной оценки ЭД различными авторами предложен комплекс биохимических маркеров: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), гомоцистеин, ЭТ-1, фактор Виллебранда, ангиотензин I-превращающий фермент, NO-синтаза, высокочувствительный С-реактивный белок, эндотелиальный гликокаликс, эндотелиальные микрочастицы, эндотелиальные клетки-предшественники и др [35, 115, 235]. Однако многие из них не специфичны для повреждения эндотелиоцитов и могут отражать функцию других активированных клеток, таких как тромбоциты, макрофаги или нейтрофилы [108], и поэтому не используются широко в клинической практике.

Оптимальный биомаркер должен быть ключевым звеном в патогенезе ЭД, воспроизводимым в рутинной практике, легкодоступным для практического здравоохранения и иметь преимущества в прогнозировании риска развития ССЗ по сравнению со стандартными параметрами его оценки. В качестве такого биомаркера выступает ЭТ-1.

Эндотелины - сильнодействующие сосудосуживающие молекулы, играющие ключевую роль в сосудистом гомеостазе. Хотя существует три типа эндотелина, сосудистые эндотелиоциты продуцируют только ЭТ-1 [98]. Эндотелин был впервые описан в 1988 г. Янагисавой и оказался сильным сосудосуживающим веществом, которое опосредует фундаментальные клеточные процессы, такие как клеточная пролиферация, фиброз и воспаление [49, 98].

ЭТ-1 представляет собой пептид из 21 аминокислоты, который синтезируется из 39 аминокислотного предшественника, называемого пре-про-эндотелин. Активная молекула эндотелина генерируется взаимодействием эндотелин-превращающих ферментов и эндотелиновых рецепторов, обнаруженных на мембранах ЭК. Есть два основных типа рецепторов ЭТ-1: ЭТА и ЭТВ [172].

В кровеносных сосудах рецептор ЭТА является доминирующим в нормальных условиях, хотя на гладких мышечных клетках присутствуют как рецепторы ЭТА, так и рецепторы ЭТВ. ЭТ-1 вызывает сужение сосудов через активацию Ca^{2+} каналов L-типа посредством связывания с рецепторами ЭТА гладкомышечных клеток сосудов. Для контроля сосудистого тонуса образуется выраженная перекрестная связь между ЭТ-1, NO и простаглицлином [117].

Производство и высвобождение ЭТ-1 стимулируются ангиотензином-II, антидиуретическим гормоном, тромбином, цитокинами, реактивными формами кислорода и силой сдвига, действующей на эндотелий сосудов. А ингибирование секреции ЭТ-1 осуществляется простаглицлином, предсердным натрийуретическим пептидом и NO [120].

Сегодня все большее распространение в клинической практике для оценки изменения микроциркуляции приобретает метод ЛДФ. В его основе лежит зондирование исследуемой ткани лазерным лучом и последующий анализ отраженного клетками крови сигнала компьютером [250]. Данный метод позволяет оценивать функциональное состояние механизмов регуляции микроциркуляции в различных областях микроциркуляторного русла кожи и подкожно-жировой клетчатки [39]. ЛДФ характеризуется неинвазивностью, безопасностью и простотой выполнения, быстрой реакцией на функциональные изменения сосудов и высокой чувствительностью методики [29]. Полученные данные способствуют детальному пониманию патогенеза нарушений функционирования микроциркуляторного русла и объективному контролю за эффективностью проводимой терапии [128].

Оценка наличия и степени выраженности ЭД может быть полезна для определения доклинического повреждения сердечно-сосудистой системы, стратификации риска пациентов с верифицированной сердечно-сосудистой патологией и снижения вероятности развития эндотелио- и кардиотоксичных явлений у пациентов в процессе и/или после завершения противоопухолевой терапии.

1.5. Клиническое значение однонуклеотидных генетических полиморфизмов биомаркеров эндотелиальной дисфункции

Пациенты с ММ имеют риск ССЗ на исходном уровне 54–74 %. Наиболее частой формой сердечно-сосудистой патологии у них является АГ [89]. Она является одним из звеньев сердечно-сосудистого континуума, который, если не прервать, может привести к необратимым последствиям. Это генетически сложное заболевание, развивающееся вследствие определенного сочетания наследственных и ненаследственных факторов,

которые появляются у пациентов с ММ. Распространенность АГ требует открытия новых способов оценки риска и оптимизации превентивных мероприятий. Генетические исследования имеют приоритет над другими в связи с тем, что геном, по существу, остается неизменным на протяжении всей жизни [204]. Наиболее актуальным является анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОГП), продукты которых вносят весомый вклад в развитие многих социально-значимых заболеваний [11, 21, 41]. ОГП является основополагающим звеном в развитии мультифакторных заболеваний, к которым относят и АГ. Её манифестация обусловлена как генетической предрасположенностью, так и факторами внешней среды [40]. За последнее десятилетие путем полногеномного секвенирования было идентифицировано множество ОГП, связанных с различными заболеваниями и/ или сложными признаками [280]. Около 30 % всех генов являются полиморфными [158]. Наследственную предрасположенность к развитию АГ определяют гены-кандидаты, количество которых может достигать десятков, а иногда и сотен, образуя «генную сеть» [32, 38].

На сегодняшний день не удалось определить все гены, участвующие в формировании генетической предрасположенности хотя бы одного мультифакторного заболевания. Тем не менее является важным составление «генной сети», изучение межгенных взаимодействий, взаимодействия генов и внешней среды. Эти данные позволят сформировать понимание порядка персонификации профилактических и лечебных мероприятий, что является основой стремительно развивающегося предиктивно-превентивного направления медицины [30].

Большинство ассоциативных исследований сосредоточены на вариативной изменчивости генов РААС и транспорта натрия. Также изучали адренергические пути, гены, отвечающие за функциональное состояние сосудистой стенки, или гены, связанные с метаболизмом [169]. В таблице 1 приведены гены, которые были предложены как кандидаты на

ассоциацию с регуляцией АД в популяции.

Таблица 1. Характеристика однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в осуществлении вазорегулирующей функции эндотелия

Ген	Локализация	SNP	Полиморфизм	Физиологические характеристики
EDN1 Эндотелин-1	6p24.1	rs5370	G198T-замена основания гуанина (G) на тимин (T) в 198	Увеличение синтеза эндотелина-1
VEGF Фактор роста эндотелия сосудов	6p21-p12	rs2010963	C634G-замена основания цитозина (C) на гуанин (G) в положении 634	Снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов в крови
MTHFR Метилтетрагидрофолат-редуктаза	1p36.22	rs1801133	C677T-замена основания цитозина (C) на тимин (T) в положении 677	Повышение уровня гомоцистеина в крови
MTRR Метионинсинтаза-редуктаза	5p15.31	rs1801394	A66G-замена основания аденина (A) на гуанин (G) в положении 66	Повышение уровня гомоцистеина в крови

Одним из таких ОГП является Lys198Asn гена ЭТ-1. По данным метаанализа, имеется статистически значимая взаимосвязь между Lys198Asn гена ЭТ-1 и ишемическим инсультом при допущении любой рецессивной или доминантной модели, что может быть связано с нарушением регуляции тромборезистентности сосудистой стенки [62]. Однако Lys198Asn ЭТ-1 может быть унаследован вместе с другим геном, тесно связанным с ишемическим инсультом из-за физической близости или с высокофункциональным ОГП в самом гене ЭТ-1 по тем же причинам, что может изменять структуру ЭТ-1. Другими словами, упомянутый выше ОГП

и причинный генетический фактор может быть в неравновесном сцеплении. Такой ОГП может не влиять на предрасположенность к заболеванию. Однако может стать важным производителем, если его унаследуют с другим геном, сильно связанным с заболеванием, или другим высокофункциональным ОГП того же гена [129]. Несколько исследований продемонстрировали ассоциацию Lys198Asn гена ЭТ-1 и АГ [121, 122].

Другой важной молекулой, участвующей в поддержании нормального функционирования сосудистой стенки, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A). Он является ключевым регулятором нормального ангиогенеза, во время которого способствует развитию эндотелиальных клеток, их выживанию, росту и миграции [134]. Однако он также играет решающую роль в нарушении работы эндотелия при воспалении, в котором VEGF-A способствует расширению сосудов и повышению их проницаемости. Эффекты VEGF-A опосредуются двумя рецепторами, VEGFR1 и VEGFR2. И трансмембранная, и растворимая форма VEGFR1 действуют, секвестрируя VEGF-A и предотвращая связывание с VEGFR2, который способен преобразовывать сигнал в гораздо более сильный [205]. Семейство факторов роста имеет решающее значение в регулировании нескольких эндотелиальных функций, включая вазодилатацию, высвобождение оксида азота, рекрутирование циркулирующих клеток-предшественников, регуляцию проницаемости сосудов, пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов [202]. Так, в исследовании пациентов с артериальной гипертензией, Belgore и соавторы продемонстрировали, что уровень VEGF-A в плазме исследуемой группы был значительно выше по сравнению с контрольной группой с нормальным АД, и что лечение АГ значительно снижает уровень VEGF-A в плазме. Эти данные были частично подтверждены в последующих исследованиях, показывающих, что уровень VEGF-A коррелирует с общим сердечно-сосудистым риском, который может служить маркером раннего поражения сосудов органов-мишеней при гипертонии [274]. Также известно, что VEGF-A стимулирует выработку

эндогенного NO и приводит к расширению сосудов, регулируя таким образом артериальное давление (АД). Данный факт был подтвержден введением рекомбинантного VEGF-A животным и людям, у которых наблюдалось последующее снижение АД [51, 258, 270].

Таким образом, вторым, но не менее важным, является ОГП VEGF-A. Порядка 30 ОГП гена VEGF, в том числе -152 G/A (rs13207351), -1154 G/A(rs 1570360) и 405 C/G (rs 2010963), связаны с АГ [51, 107, 167, 258, 265-268, 270, 273]. Результаты опубликованных исследований продемонстрировали связь этих ОГП с экспрессией VEGF-A [138, 266, 268, 272]. Изучение данных полиморфизмов представляет особый интерес для оценки и прогнозирования развития АГ у пациентов с ММ.

Ещё одним из наиболее распространённых биомаркеров ЭД является гомоцистеин (Нсу). Это аминокислота, которая образуется как промежуточный продукт метаболизма метионина. Он может далее метаболизироваться до цистатионина через цистатионин-b-синтетазу, витамин B6-зависимый фермент. А может быть реметилирован обратно до метионина либо бетаин-Нсу-метилтрансферазой, либо метионинсинтазой, витамин B12-зависимым ферментом. Фолат также необходим для реметилирования Нсу за счет получения 5-метилтетрагидрофолата. Сложность метаболизма Нсу создает проблемы для здоровья человека, поскольку ошибки на любом из этапов этого процесса могут привести к изменениям концентраций Нсу в крови. Например, мутации цистатионин-b-синтетазы, метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы, метионинсинтазы-редуктазы и мутации в генах, участвующих в метаболизме B12, вызывают наследственное нарушение, которое известно, как гипергомоцистеинемия. Эти и другие нарушения, связанные с метаболизмом Нсу, подвергают человека риску развития различных патологий, включая ССЗ.

Хорошо известно, что Нсу является предиктором ССЗ. Фактически,

повышение уровня Hcy в плазме на 5 ммоль/л от нормального уровня увеличивает риск ССЗ на 20 % [150, 210].

Известно несколько механизмов развития АГ, связанной с гипергомоцистеинемией. К ним относят: повреждение эндотелия и гипертрофию сосудов посредством окислительно-восстановительного пути; снижение биодоступности оксида азота (NO); активацию металлопротеиназ, которые могут вызывать деградацию коллагена и эластина и приводить к гипертрофии сосудов [148, 149]. В крупном эпидемиологическом исследовании (NHANES III) [175] повышение уровня Hcy в плазме на каждые 5 ммоль/л было связано с увеличением систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 0,7 и 0,5 мм рт. ст., соответственно, у мужчин, и на 1,2 и 0,7 мм рт. ст., соответственно, у женщин. Однако эффект вмешательств по снижению содержания Hcy казался парадоксальным в популяции с гипертонической болезнью. В большинстве исследований пищевые добавки могли снизить уровень Hcy, но это не всегда влияло на уровень АД [180, 262]. Результаты метаанализа, реализующего подход менделевской рандомизации, показали, что MTHFR C677T приводит к статистически значимому повышению риска развития АГ. Концентрация Hcy у пациентов с АГ выше, чем в группе контроля. Кроме того, у субъектов с АГ и генотипом TT концентрация Hcy была больше, чем у лиц с генотипом CC. Результаты данного исследования продемонстрировали наличие связи между концентрацией Hcy и риском развития гипертонии [130].

Таким образом, оценка маркеров повреждения эндотелия и их генетических полиморфизмов у больных ММ как до, так и в процессе противоопухолевой терапии представляется важным для прогнозирования эндотелиотоксичности специфической терапии и поиска возможностей её ранней медикаментозной коррекции.

1.6. Возможности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции

В связи с частым развитием сердечно-сосудистых осложнений у онкологических пациентов внимание специалистов сосредоточилось на предотвращении эндотелио- и кардиотоксичных эффектов противоопухолевой терапии. В настоящее время проводится ряд рандомизированных клинических исследований новых кардиопротективных стратегий, включая использование иАПФ, БАБ, статинов, оптимизацию лучевой терапии (протон против фотона), диету и физические упражнения. Но в большинстве случаев изучение протективных свойств иАПФ выполняется в рамках схем химиотерапии, включающих антрациклины (Cardiac CARE (ISRCTN24439460); PRADA II (NCT03760588); PREVENT (NCT01988571); PROACT(NCT03265574); SUCCOR (ACTRN12614000341628); TACTIC (NCT03879629). В этом контексте статистически значимые, но иногда клинически сомнительные преимущества были продемонстрированы в группе БАБ и ингибиторов РААС [196].

Согласно клиническим данным, сердечно-сосудистые осложнения развиваются не только в процессе терапии антрациклиновыми антибиотиками, но и ИП, иммуномодулирующими препаратами, алкилирующими агентами, ингибиторами тирозинкиназ и т.д.

Предпосылками к исследованию кардио- и эндотелиопротективных свойств иАПФ явились результаты ряда клинических рандомизированных исследований: TREND, HOPE, SECURE. По данным исследования TREND, ингибирование АПФ ограничивает стимуляцию сосудистой НАД(Ф)Н-оксидазы, предотвращая повышение концентрации супероксида, связанного с активацией ренин- ангиотензиновой системы [69]. Поскольку супероксид реагирует с NO, ингибирование АПФ должно улучшать биоактивность NO. Это предположение было подтверждено у пациентов с ИБС [59] и в

некоторых экспериментальных моделях АГ [58]. иАПФ также подавляют перекисное окисление липидов (ПОЛ) за счет снижения образования пероксинитрита. Этот факт согласуется с наблюдениями, в которых ангиотензин II индуцировал ПОЛ у экспериментальных животных [239]. Поскольку супероксид является основным источником H_2O_2 , иАПФ ограничивают пролиферацию гладкой мускулатуры, и это подтверждается исследованием SECURE, в котором ингибирование АПФ ограничивало прогрессирование утолщения интимы сонной артерии [111]. Одни из последних исследований, в которых анализировалась эндотелио- и кардиотоксичность антрациклинов, показали, что использование препаратов из группы иАПФ, БРА и БАБ эффективно в ограничении развития интерстициального фиброза, снижении окислительного стресса и повышении метаболизма внутриклеточного кальция [192, 215].

Таким образом, иАПФ ингибируют образование супероксида, уменьшают ПОЛ и вазоконстрикцию, а также повышают биоактивность NO [201].

До недавнего времени профилактика токсичности, вызванной ИП, была основана на управлении известными изменяемыми факторами риска, снижением вводимой дозы или, в отдельных случаях, где была продемонстрирована кардиотоксичность, временном прекращении приема лекарств. Однако в результате изучения кардио- и эндотелиопротективных свойств иАПФ международные эксперты предложили назначение данной группы препаратов пациентам с кардиотоксичностью, обусловленной применением карфилзомиба [215]. По данным ретроспективного когортного исследования, у пациентов с ММ получавших лечение карфилзомибом после прекращения приема препарата и начала приема БАБ, иАПФ и диуретиков у всех пациентов улучшилась систолическая функция миокарда в среднем за два месяца [241].

Несмотря на масштабы результатов исследований в данной области к

настоящему времени простого определения роли фармакологических кардио- и эндотелиозащитных стратегий в этой популяции пациентов в доступной литературе нами не найдено [84].

В связи с вышеизложенным, актуальным представляется изучение потенциального эндотелиопротективного эффекта иАПФ у больных, страдающих ММ.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа состоит из двух этапов: первый представляет собой проспективное когортное исследование, а второй- открытое простое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах. Практическая часть диссертации выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения. От всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие на участие.

Длительность наблюдения составила 138 (7) дней и включила в себя два этапа (рисунок 1).

Критерии включения:

- пациенты с множественной миеломой ПА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска в возрасте от 54 до 70 лет, получающие противоопухолевое лечение (схема VCD); - низкий сердечно-сосудистый риск; - наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- множественная миелома IA стадии, множественная миелома II B стадии, множественная миелома III A стадии, множественная миелома III B стадии; - вторичная артериальная гипертензия; - гипертоническая болезнь II и III стадии; - артериальная гипертензия 2, 3 степени; - рецидивы множественной миеломы; - острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; - перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; - наличие сахарного диабета I и II типа; - наличие атеросклероза; - наличие хронической болезни почек C1-C5 стадий; - наличие стабильной стенокардии напряжения; - наличие нестабильной стенокардии напряжения; - наличие фибрилляции и трепетания предсердий; - наличие других онкологических

заболеваний; - воспалительные заболевания в стадии обострения; - заболевания щитовидной железы; - положительная проба на наличие ВИЧ и гепатиты В и С; - алкоголизм, наркотическая зависимость; - наличие противопоказаний к приему эналаприла.

На первом этапе из 149 человек, потенциально подходящих для исследования, был отобран 101 пациент. Затем пациенты были оценены по критериям включения и невключения, в результате чего в исследование было включено 89 человек. Из них были образованы 2 группы. Группа А состояла из 43 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой IIА стадии по Durie- Salmon и R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска. Группа В- из 46 пациентов с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска. У всех пациентов оценивали факторы сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, ИМТ, курение в анамнезе, гиподинамия, семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте, эпизоды ночного апноэ, сопутствующие заболевания). В результате этого были выявлены такие факторы риска, как возраст и сопутствующее заболевание (множественная миелома).

На этом этапе были намечены две контрольные точки, на которых выполнялась клиничко-лабораторная и инструментальная диагностика участников: визит 1 - до начала противоопухолевой терапии, на нём сравнивали группу А с группой В, таким образом изучали влияние ММ на функционирование эндотелия и микроциркуляторного русла; и визит 2 - оценка параметров группы А после 3 курса противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с целью определения влияния противомиеломной терапии на функциональную активность эндотелия.

По результатам визита 2 пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от значений АД.

В группу А1 вошли 22 пациента (10 мужчин и 12 женщин), у которых были зафиксированы значения САД 140-159 мм рт.ст. и/или ДАД 90-99 мм

рт.ст., и к лечению которых была добавлена эндотелиопротективная терапия – эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки. Группу А2 составили 21 человек (10 мужчин и 11 женщин), которым не назначили антигипертензивную терапию, но продолжили контролировать АД, в связи с тем, что оно находилось в пределах нормальных значений. Это было сделано с целью объективной оценки влияния эналаприла на функцию эндотелия. Эналаприл является наиболее изученным препаратом из группы иАПФ, который обладает доказанным эндотелио- и кардиопротективным действием при многих заболеваниях. Однако не опубликованы работы, изучающие его влияние на пациентов с ММ. Поэтому именно данный препарат был выбран для медикаментозной коррекции АД.

На втором этапе установлена одна контрольная точка - визит 3, на котором после 6 курсов противоопухолевой терапии пациентам выполнили исследования, полностью соответствующие предыдущим визитам, чтобы оценить влияние эналаприла на эндотелиальную функцию.

Анализ и статистическую обработку данных проводили на основании полученных результатов при обследовании пациентов на первом и втором этапах.

На визитах 2 и 3 был проведен анализ взаимосвязи показателей микроциркуляции, определяемых методом ЛДФ, с результатами лабораторных методов оценки функции эндотелия (ЭТ-1, VEGF, гомоцистеин) у пациентов с ММ, получающих противоопухолевую терапию по схеме VCD. Также был выполнен анализ взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов генов ЭТ-1, VEGF и гомоцистеина с их концентрацией у пациентов с ММ, получающих противоопухолевую терапию по схеме VCD.

С помощью методов математического моделирования были определены наиболее значимые прогностические маркеры развития и/или прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

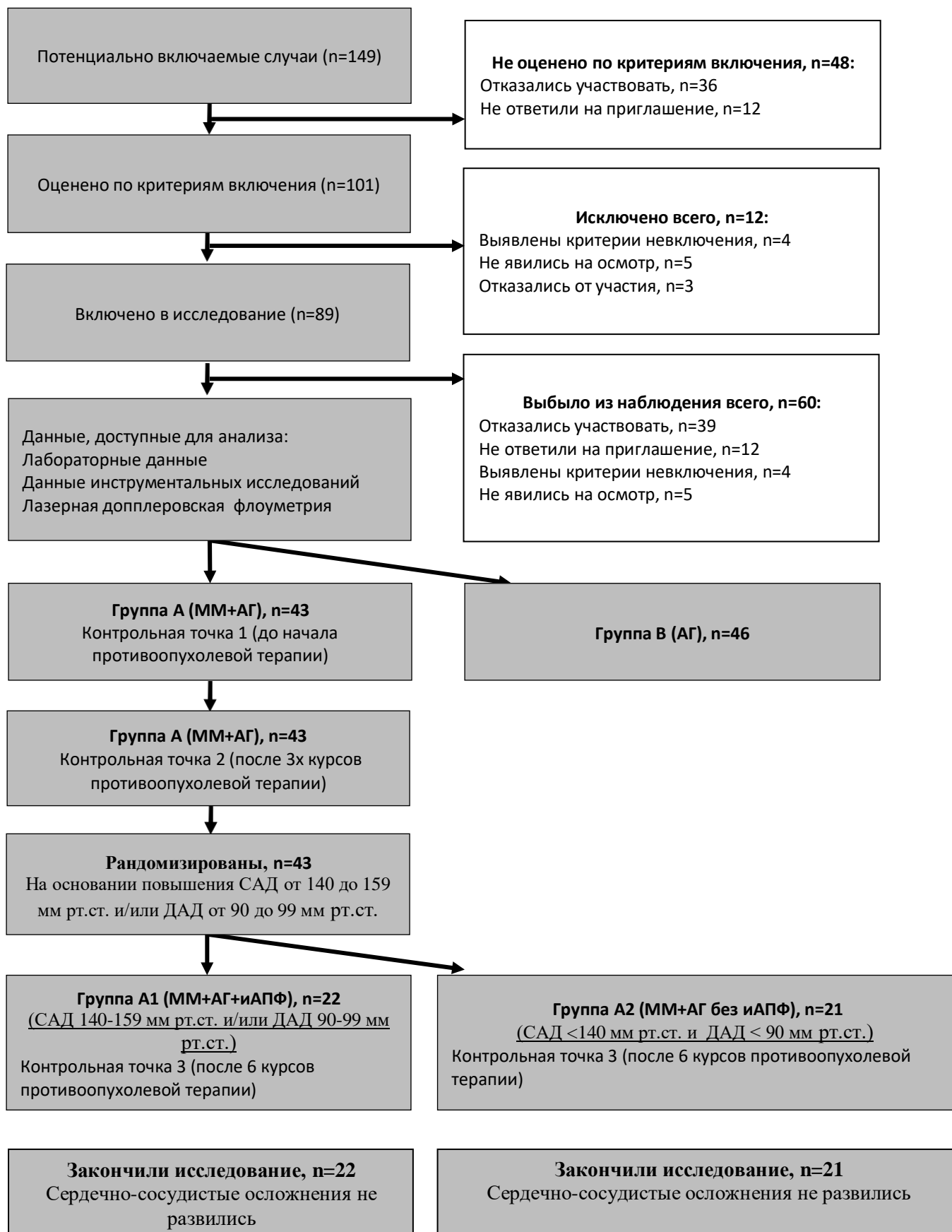


Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Исследование выполнено на базе Клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России), на базе отделений гематологии и химиотерапии №1 и №2 Клиник СамГМУ, Института экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ.

Диагноз ММ (код по МКБ-10 С90.0) был верифицирован согласно критериям ВОЗ (2017): присутствие в костном мозге ≥ 10 % клональных ПК или наличие подтвержденной биопсией костной/экстрамедуллярной плазмцитомы и 1 или несколько обозначенных ниже симптомов, обусловленных ММ:

- а) гиперкальциемия: уровень кальция в сыворотке крови $> 11,5$ мг/дл ($> 2,75$ ммоль/л);
- б) дисфункция почек: уровень креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл (> 173 ммоль/л), клиренс креатинина < 10 г/дл;
- в) анемия: нормохромная нормоцитарная, уровень гемоглобина на 2 г/дл (20 г/л) меньше нижней границы нормы или < 10 г/дл;
- г) 1 или более остеолитических очагов, в том числе подтвержденных данными рентгенографии костей, спиральной компьютерной томографии или ПЭТ/КТ;
- д) количество клональных плазмцитов в костном мозге > 60 %;
- е) отличное от нормального соотношение свободных легких цепей (СЛЦ): ≥ 100 или $\leq 0,01$;
- ж) более 1 очага поражения костного мозга, выявленного при магнитно резонансной томографии костей.

Стадии заболевания были установлены согласно классификации Durie-Salmon (таблица 2) и R-ISS (таблица 3).

Таблица 2. Стадии ММ (по В. Durie, S. Salmon) [20]

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/м^2$
I	Совокупность следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина >10 г/дл; 2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения 4. Низкий уровень М-протеина: а) IgG <50 г/л; б) IgA <30 г/л; Белок Бенс-Джонса <4 г/сут.	$< 0,6$ (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6-1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина $<8,5$ г/дл 2. Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения 3. Множественные поражения костей (>3 литических очагов) 4. Высокий уровень М-протеина: а) IgG >70 г/л; б) IgA >50 г/л 5. Белок Бенс-Джонса >12 г/сут	$>1,2$ (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек [20]:

А - нормальная (креатинин сыворотки <170 мкмоль/л или 2г/дл);

В - сниженная (креатинин сыворотки ≥ 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Таблица 3. Стандартные факторы риска ММ и R-ISS [20]

Прогностический фактор	Критерии
	ISS

Продолжение таблицы 3

I	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ г/дл
II	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $<3,5$ г/дл или $\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $3,5-5,5$ мг/л
III	$\beta 2$ -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л
Цитогенетические аномалии по FISH	
Высокий риск	Наличие del 17p и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16)
Стандартный риск	Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ	
Норма	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня
Высокий уровень	ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Стадии R-ISS	
I	ISS-стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ
II	Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS
III	ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

С целью повышения доступности определения белковых фракций крови нами была запатентована полезная модель «Электрофоретический чип для определения белковых фракций крови» (RU 199624 U1).

АГ оценивали по классификации Национальных клинических рекомендаций по артериальной гипертензии (2020) [4]. Диагноз АГ всем пациентам поставлен по данным анализа первичной медицинской документации (не менее 2-х кратного повышения АД на приеме у врача до верхней границы 159 и 99 мм рт.ст.) и на основании данных осмотра (отсутствии поражения органов мишеней и АКС). При обследовании пациентов также учитывали такие факторы сердечно-сосудистого риска, как пол, возраст, ИМТ, курение в анамнезе, гиподинамия, семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте, эпизоды ночного апноэ, сопутствующие

заболевания, наличие которых отражено в таблицах 4 и 5. АД имела контролируемое течение исходно у пациентов обеих групп.

Коррекцию уровня АД в процессе противоопухолевой терапии в группе А1 осуществляли с помощью эналаприла, а в группе А2 продолжили контролировать АД, так как оно находилось в пределах нормы.

Всем пациентам после оценки наличия показаний к противоопухолевой терапии в соответствии с критериями IMWG (2012) [20, 154, 163] была начата терапия первой линии для лиц с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентов 65–70 лет с хорошим соматическим статусом, которым планировалась консолидация ауто-ТГСК – режим VCD: (бортезомиб – 1,3 мг/м² подкожно, день 1, 4, 8 и 11, циклофосфамид – 400 мг/м² внутривенно капельно, дни 1 и 8, дексаметазон-1 цикл: 40 мг внутривенно капельно, дни 1–4-й и 8–11-й, далее – дни 1–4-й [19, 161]. Также пациентам были даны рекомендации по изменению образа жизни для коррекции АД и осуществляли регулярный контроль АД.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: масса тела (кг)/рост (м)². Вес считали нормальным при ИМТ 18,5-24,9 кг/м², при ИМТ 25,0-29,9 кг/м² – избыточным, при ИМТ 30,0-34,9 кг/м² диагностировали ожирение I степени, при 35,0-39,9 кг/м² – II. По формуле D. DuBois, E.F. DuBois 1916 рассчитывали ППТ (м²) [106].

Исходные характеристики группы А и группы В обобщены в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика группы А и группы В

Показатель	Группа А, n=43	Группа В, n=46	p-значение
Возраст, годы Me (Q1; Q3)	60 (54;70)	60 (56;64)	0,777
Мужчины, n (%)	20 (46,5)	23 (50)	0,742
Женщины, n (%)	23 (53,5)	23 (50)	
ИМТ, кг/м ² Me (Q1; Q3)	23 (22;26)	22 (20;25)	0,273
САД, мм рт.ст. Me (Q1; Q3)	120 (118 ;124)	122 (120;124)	0,091

Продолжение таблицы 4

ДАД, мм рт.ст. Me (Q1; Q3)	80 (77;83)	78 (76;80)	0,069
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Табакокурение (в настоящем или прошлом), n (%)	14 (32,6)	12 (26,1)	0,502
ЛПИ Me (Q1; Q3)	0,97 (0,93; 1,02)	0,99 (0,93; 1,02)	0,325
Степень сердечно-сосудистого риска			
Низкий, n (%)	43 (100)	46 (100)	1

В таблице 5 представлена характеристика групп, образовавшихся вследствие рандомизации пациентов из группы А.

Таблица 5. Характеристика группы А1 и группы А2

Показатель	Группа А1, n=22	Группа А2, n=21	р-значение
Возраст, годы Me (Q1; Q3)	54 (48;58)	54 (50;57)	0,715
Мужчины, n (%)	10 (45,5)	10 (47,6)	0,886
Женщины, n (%)	12 (54,5)	11 (52,4)	
ИМТ, кг/м ² M (SD)	24,46 (2,64)	22,70 (1,90)	0,016*
ППТ, м ² Me (Q1; Q3)	1,81 (1,74;1,91)	1,77 (1,68;1,83)	0,064
САД, мм рт.ст. Me (Q1; Q3)	143 (142;146)	128 (124;138)	0,001*
ДАД, мм рт.ст. Me (Q1; Q3)	94 (92;96)	80 (76;86)	0,001*
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Табакокурение (в настоящем или прошлом), n (%)	5 (22,7)	9 (42,9)	0,202
ЛПИ Me (Q1; Q3)	0,96 (0,92; 1,00)	0,97 (0,93; 1,05)	0,609
Степень сердечно-сосудистого риска			
Низкий, n (%)	22 (100)	21 (100)	1
Терапия сердечно-сосудистых заболеваний			
иАПФ, n (%)	22 (100)	0 (0)	<0,001*

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: *– $p < 0,05$. *Сокращения:* ИМТ- индекс массы тела, ЛПИ-

лодыжечно-плечевой индекс, ППТ- площадь поверхности тела, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

2.3. Методы исследования

Лабораторные и инструментальные исследования проводили в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и Научно-образовательном профессиональном центре генетических и лабораторных технологий. Выполняли клиническое обследование пациентов, которое состояло из сбора жалоб, уточнения анамнеза, физикального, инструментального и лабораторного обследования.

2.3.1. Лабораторные методы исследования

Общие лабораторные исследования включали: клинический анализ крови с определением количества лейкоцитов, лимфоцитов (%), эритроцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина на геманализаторе Sysmex КХ-21N (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария). Проводили определение ряда биохимических показателей по общепризнанным методикам: лактатдегидрогеназа, а также общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды с целью исключения дислипидемии на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария).

Количественный уровень большого ЭТ-1₍₁₋₃₈₎ (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора «СЕА482Hu, Cloud-Clone Corp.» (США). ЭТ-1₍₁₋₂₁₎ образуется из своего предшественника большого ЭТ-1₍₁₋₃₈₎ посредством эндотелинпревращающего фермента. ЭТ-1 является самым мощным из известных вазоконстрикторов, вырабатывается эндотелиальными, мезангиальными, глиальными клетками и рядом других.

Период полураспада ЭТ-1₍₁₋₂₁₎ в плазме составляет около 40 секунд, а клиренс большого ЭТ-1 происходит намного медленнее [64]. Минимальная чувствительность методики менее 2 пг/мл. Нормальное содержание ЭТ-1 должно находиться в диапазоне 8,5-45,1 пг/мл в сыворотке крови.

Определение полиморфизма Lys198Asn в гене ЭТ-1 выполняли методом ПЦР с помощью набора реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА».

Концентрация VEGF (пг/мл) определялась методом ИФА с помощью набора «SEA143Hu, Cloud-Clone Corp.» (США). VEGF-A представляет собой гепарин-связывающий гликопротеин, секретируемый различными типами клеток в виде гомодимера массой 45 кДа. VEGF-A является ключевым регулятором ангиогенеза, вызывая пролиферацию клеток, их апоптоз, повышение проницаемости сосудов, вазодилатацию, привлечение воспалительных клеток к месту повреждения и др. Минимальная чувствительность методики менее 6,2 пг/мл. Диапазон измерения составляет 40,2-460,8 пг/мл.

Определение полиморфизма C634G в гене VEGF-A выполняли методом ПЦР с использованием реагентов для АС-ПЦР.

Концентрация гомоцистеина (нг/мл) определялась методом ИФА с помощью набора «CED984Ge, Cloud-Clone Corp.» (США). Гомоцистеин—серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина, незаменимой аминокислоты, получаемой из пищевых белков. Повышение содержания гомоцистеина в крови приводит к повреждению митохондрий и развитию окислительного стресса. Минимальная чувствительность методики менее 40,22 пг/мл. Диапазон измерения составляет 104,6-1297,5 нг/мл.

Определение полиморфизма Ala222Val в гене MTHFR и Ile22Met гена MTRR выполняли методом ПЦР с использованием реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА».

2.3.2. Инструментальные методы исследования

С целью выявления поражения органов мишеней при АГ нами выполнялась ЭКГ и ЭхоКГ.

Регистрировали ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях на аппарате CardiovitAT 2 «Schiller» (Швейцария, 2001).

ЭхоКГ в двухмерном режиме (2D СТЭ) выполняли на аппарате Philips EPIQ 5 (Philips Ultrasound, Inc., США) в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации в положении пациента «лёжа на левом боку», после 10 минутного пребывания в покое, с использованием М-, В-режимов, а также импульсно-волнового, постоянно-волнового и тканевого доплеровского режима и сохраняли в цифровом формате для последующего кадрового анализа в режиме реального времени [1, 34, 125, 142, 225]. Фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) рассчитывали с помощью 3D-ЭхоКГ на аппарате Philips iE33. В соответствии с Рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца, измеряли и оценивали стандартные показатели [191]:

1. Систолической функции ЛЖ:

- фракция выброса (ФВ), % (3D);
- конечно-диастолический объем (КДО), мл (3D);
- конечно-систолический объем (КСО), мл (3D).

2. Диастолической функции:

- максимальные скорости раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ, их соотношение (E/A);
- средняя скорость раннего диастолического смещения септального сегмента кольца митрального клапана (МК) по данным тканевого миокардиального доплера (ТМД) (e' медиальный), м/с;
- отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ

(Е) к средней скорости раннего диастолического смещения септального сегмента кольца МК по данным ТМД (Е/е' медиальный);

- средняя скорость раннего диастолического смещения сегмента кольца МК по данным ТМД (е' латеральный), м/с;

- отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ

(Е) к средней скорости раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца МК по данным ТМД (Е/е' латеральный);

- Е/е' среднее;

- скорость трикуспидальной регургитации, м/с;

- индекс объема (ИО) левого предсердия (ЛП), мл/м².

3. Функции правого желудочка:

- систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), мм.

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) рассчитывали с помощью двумерных методов, основанных на формуле «площадь-длина» и модели «усеченный эллипсоид». По формуле $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ$ – рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), при значении данного параметра более 94 г/м² у мужчин и более 89 г/м² у женщин диагностировали ГЛЖ [34, 237].

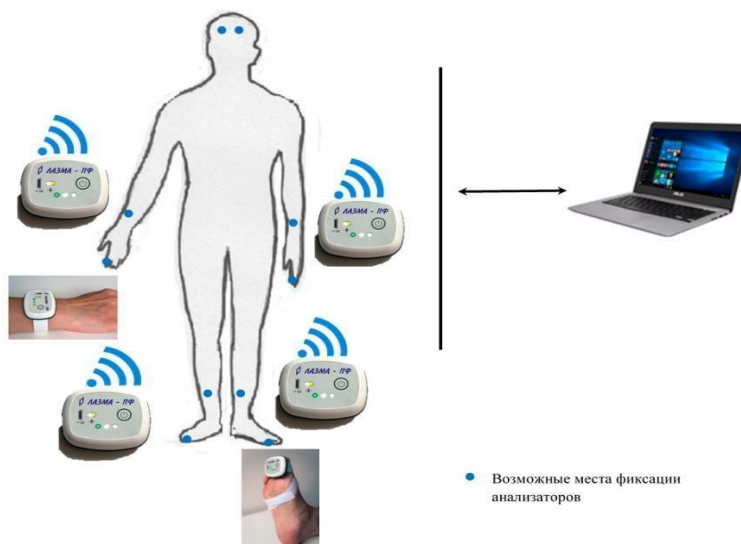


Рисунок 2. Анализатор лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА-ПФ».

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли

аппаратом Accuvix A30 (Medison Co., Корея).

Для исключения наличия атеросклероза ВСА исходно выполняли цветное доплеровское сканирование брахиоцефальных артерий по NASCET на аппарате Philips EPIQ 5 (Philips Ultrasound, Inc., США) линейным датчиком 58 МГц. Были визуализированы общая сонная артерия, ее бифуркация, НСА и ВСА, позвоночные артерии с обеих сторон [125].

Нарушения микроциркуляции оценивали методом ЛДФ с помощью анализатора лазерного микроциркуляции крови портативного «ЛАЗМА-ПФ» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва, 2010), который включает в себя анализатор лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА ПФ», крепление анализатора, флэш-накопитель с программным обеспечением и драйверами (рисунок 2).

Анализатор лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА-ПФ» представляет собой беспроводной портативный прибор, предназначенный для неинвазивной клинической диагностики периферического кровотока, как в условиях стационара и поликлиники, так и в домашних условиях [3]. Для работы с данным анализатором не требуется специально обученный персонал. Исследование выполняется согласно стандартному протоколу. Анализатор имеет малые размеры (сопоставим с наручными часами), которые позволяют его удобно крепить в интересующей области. Имеет внутренний источник электропитания, в связи с чем возможно использовать длительное время без подзарядки. Зондирование ткани лазером и обратный приём отраженного излучения осуществляется непосредственно при контакте прибора с областью исследования, без использования волоконной оптики. Применяется одночастотный лазер с длиной волны 850 нм и мощностью излучения 0,7 мВт. Для фильтрации помех из-за возможных движений области исследования в анализатор встроен акселерометр. Полученные данные о перфузии ткани кровью и от акселерометра передаются на компьютер по радиоканалу в соответствии с протоколом Bluetooth. В работе данного прибора совмещены несколько

диагностических методов: ЛДФ, оптическая тканевая оксиметрия, пульсоксиметрия и термометрия, что позволяет получить оптимальный перечень показателей, характеризующих состояние микроциркуляции [191].

Датчики «ЛАЗМА ПФ» накладывали на 2 точки: на запястья левой и правой руки. Исходный амплитудно-частотный спектр при проведении ЛДФ записывали в течение не менее 10 минут, что связано с особенностями эндотелиального (э) механизма формирования тонуса микрососудов (Аэ). Так как частота (э) – достаточно низкая и проявляется у некоторых людей раз в 3-5 минут, для её регистрации необходимо увеличение длительности записи.

Метод ЛДФ имеет высокую чувствительность к изменениям на уровне микроциркуляторного русла и дает возможность оценки функционирования регуляторных механизмов, что выгодно отличает его от других существующих методов [15]. В зависимости от функционального состояния путей притока крови (прекапиллярные отделы) и путей оттока (посткапиллярные отделы) можно судить о состоянии процессов фильтрации и реабсорбции. Данная оценка проводится на основе значений амплитудно-частотного спектра. При этом амплитуда отраженного сигнала формируется от эритроцитов, которые двигаются с разными скоростями и которые по-разному распределены в каждом из попавших в зондируемую область отделов. В связи с этим, в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения. Следует учитывать и то обстоятельство, что микрососуды артериального отдела обладают высокой вазомоторной активностью, поскольку гладкомышечные клетки артериол имеют собственный базальный тонус и спонтанную сократительную активность, сокращаясь и расслабляясь с частотой около 6 раз в минуту. Одновременно с этим происходит регуляция тонуса микрососудов нейрогенным механизмом со стороны симпатической нервной системы с частотой 2–3 раза в минуту (нейрогенный - Ан), эндотелиальным и миогенным механизмами, реже 1 раза в минуту (эндотелиальный - Аэ, миогенный - Ам). Данные механизмы получили

название «активных». «Пассивные» механизмы (пульсовой – Ас, респираторный – Ад) формируются вне зондируемой зоны, при этом связаны они с изменением градиента давления в МЦР, обусловленным изменением давления крови на входев МЦР и вариацией давления в венаулах на выходе. Такой механизм дает возможность регулировать поступающий объем артериальной крови до оптимальных значений для транскапиллярного обмена [257].

Выше уже упоминалось, что в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, что позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, которые попадают в зондируемую область. В результате такого усреднения оценивается изменение потока эритроцитов и осуществляется усреднение по скоростям. На выходе прибора формируется результат флоуметрии в виде сигнала, амплитуда которого пропорциональна скорости и количеству эритроцитов (Рисунок 3), и, таким образом, диагностика состояния микроциркуляции крови основывается на анализе графической записи изменений перфузии, которая называется ЛДФ-граммой.

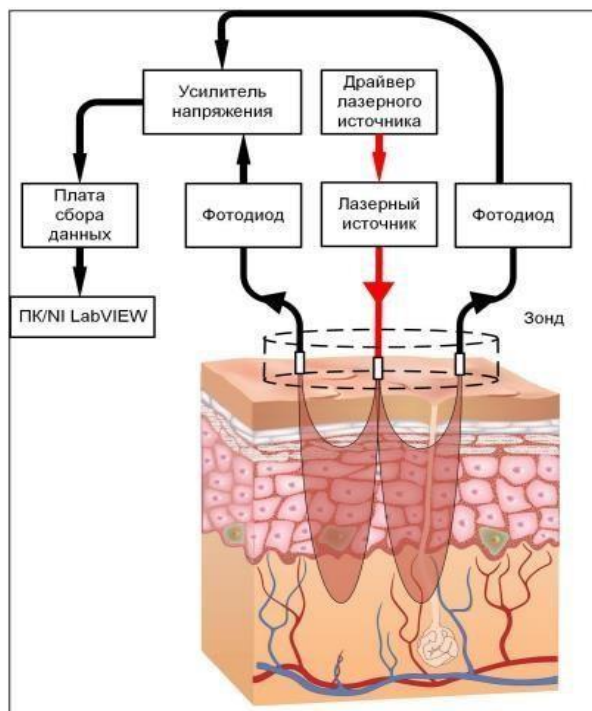


Рисунок 3. Схема устройства измерения индекса микроциркуляции [10].

С помощью метода ЛДФ в протоколе исследований определяются

нижеперечисленные параметры:

- среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (M);
- среднее значение нутритивного кровотока (M нутр.);
- среднее значение шунтового кровотока (M шунт.);
- среднее квадратичное отклонение колебаний кровотока от среднего значения M (σ);
- коэффициент вариации (Kv) оценивает напряженность регуляторных систем микроциркуляторного русла. Увеличение коэффициента свидетельствует о повышении интенсивности механизмов регуляции микрокровотока любой природы;
- нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями микрососудов, соответственно (Aэ, An, Am);
- амплитуды дыхательных и сердечных колебаний кровотока (Ad и Ac).

В результате анализа полученных данных производили оценку каждого показателя в отдельности, а также их взаимосвязи.

2.3.3. Методы статистического анализа

Статистический анализ данных выполнялся с применением статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3).

Обработка результатов осуществлялась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики [60, 172].

Статистическая обработка данных включала в себя следующее:

1. Оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью W-теста Шапиро-Уилка;
2. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD);

3. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q1$; $Q3$);
4. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%);
5. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью t -критерия Стьюдента;
6. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U -критерия Манна-Уитни;
7. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 5);
8. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности осуществляли с помощью критерия Спирмена (при значениях ожидаемого явления менее 5);
9. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона;
10. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях);
11. Сравнение двух и более относительных показателей, характеризующих частотупризнака, имеющего два значения, выполняли с помощью точного критерия Фишера;
12. Сравнение трех и более групп по количественному показателю,

распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Фридмана;

13. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей);

14. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (при отличном от нормального распределении сопоставляемых показателей);

15. Построение прогностических моделей осуществляли с помощью метода парной линейной регрессии.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия у больных с впервые установленным диагнозом множественной миеломой

Для злокачественных новообразований характерно нарушение всех функций эндотелия, выражающееся в дисбалансе синтеза и секреции молекул антагонистов, осуществляющих вазомоторную, ангиогенную, адгезионную и гемостатическую функции. А развитие опухолевой интоксикации усугубляет ЭД, замыкая «порочный круг» [9, 45].

Одной из таких молекул является ЭТ-1, который оказывает сложные, противоположные друг другу сосудистые эффекты. Физиологическая секреция ЭТ-1 способствует поддержанию базального тонуса сосудов и АД посредством воздействия на 2 вида рецепторов: ЭТ-А, расположенных на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, и ЭТ-В, расположенных на ЭК. Вазодилатирующий эффект ЭТ-1 реализуется посредством активации ЭТ-В рецепторов, в то время как сосудистый спазм — результат активации обоих типов рецепторов [165, 168].

Другой молекулой является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), который участвует не только в ангиогенезе, но и в воспалительном процессе. Он играет ведущую роль в васкуляризации опухоли, влияя на скорость её роста [2, 60]. Такой неоангиогенез характеризуется стойкой пролиферацией ЭК и чрезмерной секрецией ангиогенных факторов в микроокружение [57].

Кроме прямых маркеров повреждения эндотелия выделяют ещё косвенные, к которым относят гомоцистеин (Нсу). В результате многочисленных исследований было выявлено, что Нсу увеличивает производство АФК в митохондриях, что связано с усилением митофагии [26]. Такое влияние избытка Нсу у больных ММ усугубляется широким использованием схем терапии на основе ИП, которые также вызывают развитие окислительного стресса [36].

В связи с вышеизложенным, нами был проведен анализ прямого (ЭТ-1) и непрямого (Нсу) маркеров дисфункции эндотелия, результаты которого представлены в таблице 6. Также определялся уровень VEGF, являющегося одним из наиболее изученных ангиогенных факторов при лимфопролиферативных заболеваниях.

Таблица 6. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции в группе А и группе В

Показатель	Группа А, n=43	Группа В, n=46	р-значение	Референсные значения
ЭТ-1, пг/мл				
<i>M (SD)</i>	307,89 (90,31)	228,21 (88,88)	< 0,001*	8,5-45,1
VEGF-A, пг/мл				
<i>M (SD)</i>	656,69 (99,07)	104,55 (25,42)	< 0,001*	40,2-460,8
Нсу, нг/мл				
<i>Me (Q₁; Q₃)</i>	815,70 (767,08; 903,99)	174,73 (142,76; 231,87)	< 0,001*	104,6-1297,5

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,01$. Сокращения: ЭТ-1 – эндотелин-1, VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов, Нсу-гомоцистеин.

При оценке содержания Нсу, ЭТ-1 и VEGF-A в зависимости от наличия ММ были установлены статистически значимые различия.

В результате анализа была выявлена повышенная концентрация ЭТ-1 вне зависимости от наличия ММ. Концентрация Нсу в исследуемых группах находилась в пределах нормы. Однако в группе А содержание Нсу на 366,83 % больше, чем в группе В, а ЭТ-1 на 34,9 %. При этом концентрация VEGF-A превышает референсные значения только в группе А. Такие изменения до начала противоопухолевой терапии могут быть обусловлены влиянием онкологического процесса на эндотелиоциты.

Оценивая ЭД у онкологических больных, не стоит забывать о том, что многим типам опухолевых клеток требуется запас липидов для пролиферации и выживания [26, 243]. Некоторые опухолевые клетки могут

использовать как липогенные, так и липолитические пути для их приобретения [178, 179]. Клетки ММ не стали исключением [199].

Таким образом, показатели липидного профиля могут выступать в качестве косвенных маркеров ЭД. По этой причине нами был проведен анализ крови на концентрации ОХ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ТГ (Таблица 7).

Таблица 7. Характеристика липидного профиля исследуемых групп

Категория	Группа А, n=43	Группа В, n=46	р-значение
ОХ, ммоль/л <i>M (SD)</i>	3,15 (0,74)	3,78 (0,73)	< 0,001**
ХС-ЛПВП, ммоль/л <i>M (SD)</i>	1,05 (0,15)	1,15 (0,19)	0,007*
ХС-ЛПНП, ммоль/л <i>M (SD)</i>	2,76 (0,17)	2,83 (0,24)	0,121
ХС-ЛПОНП, ммоль/л <i>Me(Q₁; Q₃)</i>	0,89 (0,85;0,92)	0,71 (0,67;0,77)	< 0,001**
ТГ, ммоль/л <i>M (SD)</i>	0,99 (0,24)	1,09 (0,27)	0,063

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$. *Сокращения:* ОХ– общий холестерин, ХС-ЛПВП– холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС- ЛПНП– холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПОНП– холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ТГ–триглицериды.

В результате анализа стало известно, что содержание ОХ на 16,67 % меньше в группе А ($p < 0,001$). А концентрация ХС-ЛПОНП напротив значимо больше, чем в группе В (на 25,35 %). Также статистически значимые различия наблюдались при оценке ХС-ЛПВП: в группе В он на 9,52 % больше, чем в группе А.

Причины подобных изменений в липидном профиле пациентов с ММ в настоящее время неизвестны, однако, согласно литературы, патологические плазмоциты демонстрируют значимое увеличение концентрации ацетил-КоА-ацилтрансферазы 1, ацил-КоА-оксидазы 1 и ацил- КоА-оксидазы 2, которые участвуют в окислении жирных кислот. В клетках ММ

активируется кластер генов, включающих длинноцепочечный ацил-КоА-дегидрогеназу — митохондриальный фермент, участвующий в обмене жирных кислот, а также альдолаза фруктозо-дифосфат А, гликолитический фермент, предрасполагающий к утилизации жирных кислот вместо их накопления [71, 119].

Таким образом, у пациентов с ММ уже до начала противоопухолевой терапии наблюдается выраженное превышение референсных значений биохимических маркеров повреждения эндотелия в крови. Данное явление сопровождается более низкой концентрацией ОХ и ХС-ЛПВП и повышенным содержанием ХС-ЛПОНП в крови по сравнению с группой В. Полученные данные можно интерпретировать как негативное влияние ММ на синтетическую функцию эндотелия и эндотелиальный транцитоз липопротеидов.

3.2. Изменение биохимических маркеров дисфункции эндотелия у больных множественной миеломой в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD

Существует теория о том, что активация клеточной гибели, в том числе эндотелиоцитов, на фоне противоопухолевой терапии вызывает системную воспалительную реакцию, что приводит к развитию и/или прогрессированию ЭД [119].

По этой причине нами был выполнен анализ изменений ранее описанных показателей в процессе терапии по схеме VCD с использованием критерия Фишера с повторными измерениями, результаты которого представлены в таблице 8.

Таблица 8. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции в группе А до начала противоопухолевой терапии и после 3 курса

Показатель	Визит 1	Визит 2	p-значение	Референсные значения
------------	---------	---------	------------	----------------------

Продолжение таблицы 8

ЭТ-1, пг/мл <i>M (SD)</i>	307,89 (90,31)	251,59 (91,39)	< 0,001*	8,5-45,1
Нсу, нг/мл <i>M (SD)</i>	830,14 (110,96)	807,86 (103,38)	< 0,001*	40,2-460,8
VEGF-A, пг/мл <i>M (SD)</i>	656,69 (99,07)	583,59 (104,26)	< 0,001*	104,6-1297,5

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,001$. *Сокращения:* ЭТ-1 – эндотелин-1, VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов, Нсу– гомоцистеин.

При изучении влияния противоопухолевой терапии на функцию сосудистого эндотелия мы наблюдали статистически значимое снижение концентраций биохимических маркеров функционирования эндотелия ($p < 0,001$). Так, содержание ЭТ-1 уменьшилось на 18,29 %, Нсу- на 2,68 % и VEGF-A-на 11,13 %. Однако референсных значений достигнуто не было. Данные изменения можно объяснить либо эффективностью противоопухолевой терапии и редукцией опухолевой массы, которая влияет на эндотелиоциты, либо подавлением синтетической и/или секреторной функции эндотелия.

После назначения эндотелиопротективной терапии на визите 3 в группе А1 было выявлено снижение концентрации ЭТ-1 на 37,62 % ($p < 0,001$) относительно визита 2, тогда как в группе А2- только на 6,2 % ($p < 0,001$). Проанализировав динамические изменения концентрации Нсу и VEGF-A, мы не выявили значимых различий между группами ни на одном из визитов. Однако при рассмотрении данных параметров внутри групп было обнаружено статистически значимое их снижение ($p < 0,001$). Концентрация VEGF-A в группе А1 к визиту 3 снизилась на 7,17% относительно визита 2, тогда как в группе А2- на 2,53 %. При оценке содержания Нсу в крови в исследуемой группе к 3 визиту наблюдалось его снижение на 0,6 %, а в группе сравнения - на 0,73 %. Полученные данные наглядно представлены на рисунках 4-6.

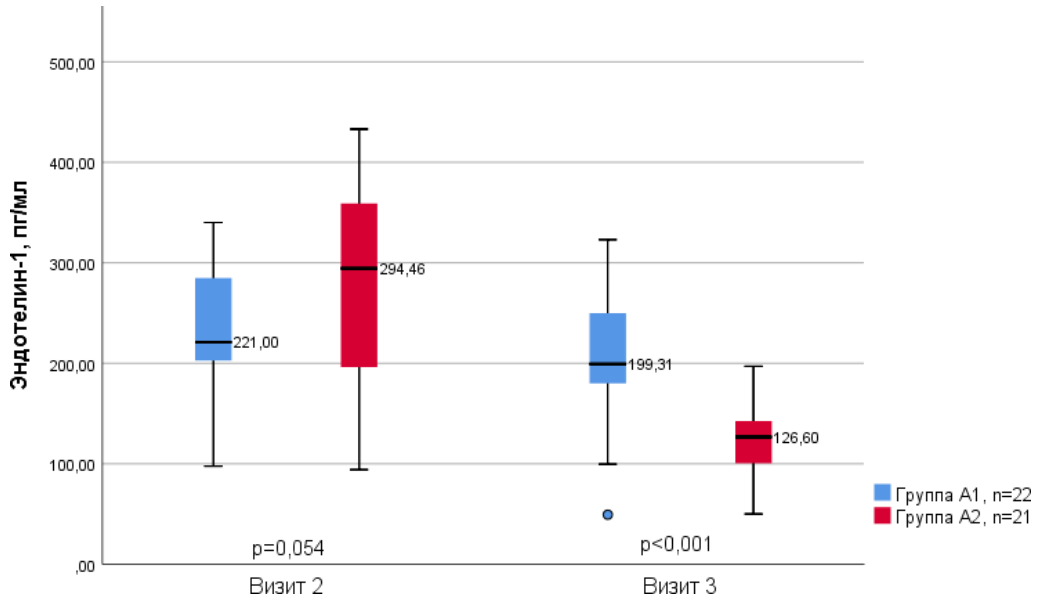


Рисунок 4. Диаграмма размаха содержания эндотелина-1 в крови на визитах 2 и 3 в группе A1 и группе A2.

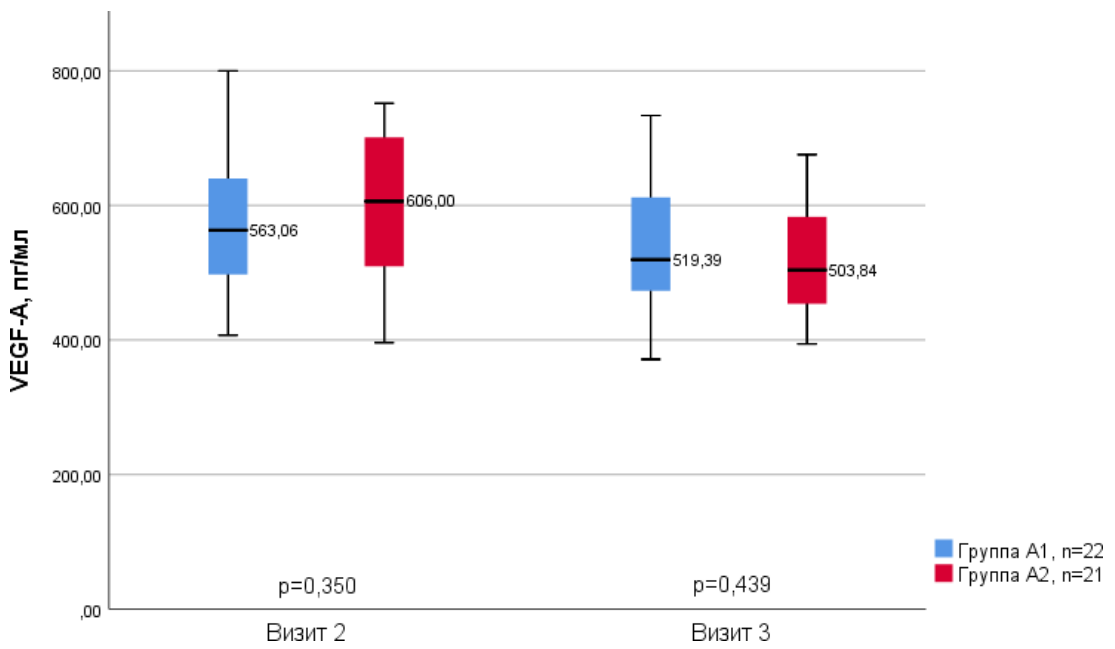


Рисунок 5. Диаграмма размаха содержания VEGF-A в крови на визитах 2 и 3 в группе A1 и группе A2.

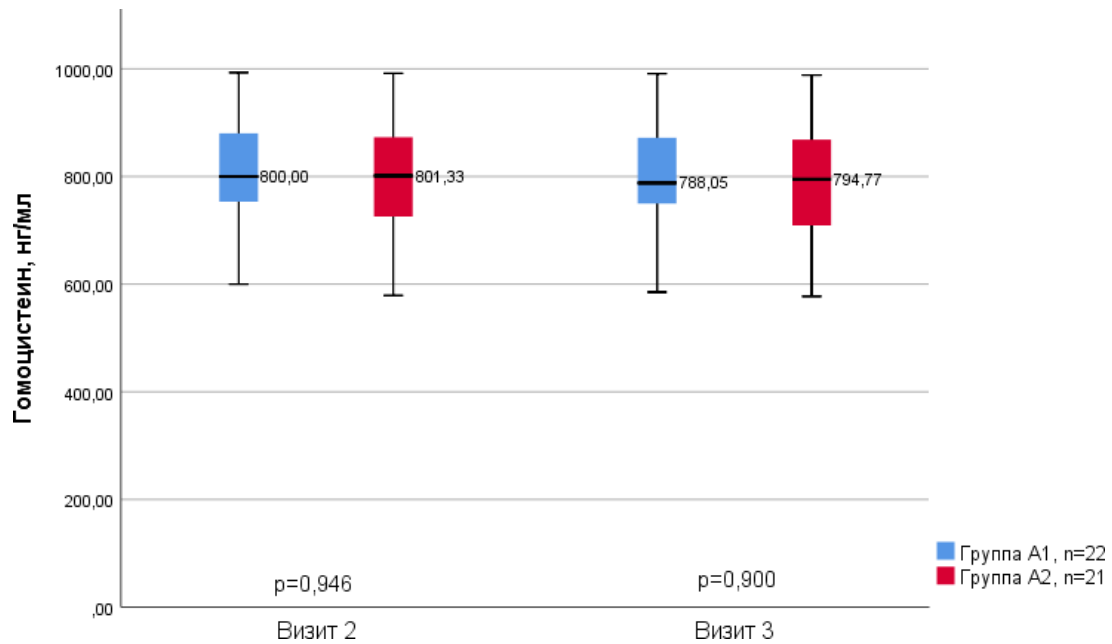


Рисунок 6. Диаграмма размаха содержания гомоцистеина в крови на визитах 2 и 3 в группе А1 и группе А2.

При выполнении корреляционного анализа биохимических маркеров ЭД, результаты которого представлены в таблице 9, были выявлены умеренной тесноты прямые связи между ЭТ-1 и VEGF-А.

Таблица 9. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ЭТ-1, VEGF-А и Hcy на визитах 2, 3

Показатель	Визит		ЭТ-1, пг/мл			
			Группа А1		Группа А2	
			Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
VEGF-А, пг/мл	Визит 2	r	0,436*	0,269	0,122	0,167
	Визит 3	p	0,042	0,100	0,600	0,470
Гомоцистеин, нг/мл	Визит 2	r	-0,161	-0,151	0,031	0,023
	Визит 3	p	0,473	0,503	0,894	0,922

Примечание. p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$, r – коэффициент корреляции, ЭТ-1 – эндотелин-1, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Такой результат может быть интерпретирован как наличие ассоциации роста концентрации ЭТ-1 и неоангиогенеза.

Лабораторные изменения, описанные выше, сопровождались снижением САД и ДАД у пациентов, которым был назначен эналаприл, на 10,5 % и 10,6 %, соответственно ($p < 0,001$) к визиту 3 относительно визита 2. В то время как без назначения препарата САД и ДАД увеличились на 3,13 % и 4,76 %, соответственно. Различия между группами были статистически значимыми и более подробно представлены в таблице 10.

Таблица 10. Динамика артериального давления у пациентов на визитах 2, 3 у пациентов группы А1 и А2

Показатель	Группа А1, n=22	Группа А2, n=21	p-значение
САД, мм рт.ст.			
Визит 2 Me (Q1; Q3)	143 (142;146)	128 (124;138)	0,001*
Визит 3 Me (Q1; Q3)	128 (124;130)	132 (126;136)	0,038*
p-значение	< 0,001*	< 0,001*	
ДАД, мм рт.ст.			
Визит 2 Me (Q1; Q3)	94 (92;96)	80 (76;86)	< 0,001*
Визит 3 Me (Q1; Q3)	84 (80;84)	84 (84;86)	0,008*
p-значение	< 0,001*	< 0,001*	

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: *– $p < 0,05$. *Сокращения:* ДАД – диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

В настоящее время известно, что ингибирование протеасом, вызванное в данном случае бортезомибом, изменяет белковый ответ при чрезмерном стрессе эндоплазматического ретикулума и приводит к массивным метаболическим изменениям, проявляющимся индукцией биосинтеза аминокислот, антиоксидантным ответом, липогенезом и увеличением фолдинга белка [141].

Активацию липогенеза подтверждают данные таблицы 11, в которой отражены изменения параметров липидного профиля на фоне противоопухолевой терапии по схеме VCD.

Таблица 11. Характеристика липидного профиля группы А до начала противоопухолевой терапии и после 3 курса

Показатель	Визит 1	Визит 2	p-значение
ОХС, ммоль/л <i>M (SD)</i>	3,15 (0,74)	4,20 (0,43)	< 0,001*
ХС-ЛПВП, ммоль/л <i>M (SD)</i>	1,05 (0,15)	1,24 (0,14)	< 0,001*
ХС-ЛПНП, ммоль/л <i>M (SD)</i>	2,76 (0,17)	2,70 (0,17)	< 0,001*
ХС-ЛПОНП, ммоль/л <i>M (SD)</i>	0,89 (0,05)	0,91 (0,04)	< 0,001*
ТГ, ммоль/л <i>M (SD)</i>	0,99 (0,24)	1,30 (0,17)	< 0,001*

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: *– $p < 0,001$. *Сокращения:* ОХ– общий холестерин, ХС-ЛПВП– холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП– холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПОНП– холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ТГ– триглицериды.

В соответствии с данными таблицы 12, нами были выявлены статистически значимые различия содержания ХС-ЛПВП на 3 визите ($p = 0,003$), выражающиеся в более высоком их содержании в группе А2 (на 3,65 %), при этом наблюдалось достоверно менее выраженное увеличение ХС-ЛПВП после назначения иАПФ ($p < 0,001$). Также мы определили, что внутри каждой группы на протяжении всего лечения наблюдалось статистически значимое увеличение содержания ХС-ЛПНП. Значимые различия были выявлены и при оценке ХС-ЛПОНП на визите 3 ($p = 0,013$): в группе А2 их содержание было на 1,64 % больше, чем в группе А1. Однако после назначения иАПФ наблюдалось снижение содержания ХС-ЛПОНП, в отличии от группы А2 ($p < 0,001$).

Таблица 12. Характеристика липидного профиля в группе А1 и группе А2

Показатель	Группа А1, n=22	Группа А2, n= 21	р-значение
ОХ, ммоль/л			
<i>Визит 2</i> <i>М (SD)</i>	4,20(0,53)	4,21(0,31)	0,942
<i>Визит 3</i> <i>М (SD)</i>	4,46 (0,39)	4,51(0,35)	0,666
р-значение	< 0,001***	< 0,001***	
ХС-ЛПВП, ммоль/л			
<i>Визит 2</i> <i>М (SD)</i>	1,21(0,12)	1,28(0,15)	0,102
<i>Визит 3</i> <i>М (SD)</i>	1,32 (0,10)	1,42(0,12)	0,003**
р-значение	< 0,001***	< 0,001***	
ХС-ЛПНП, ммоль/л			
<i>Визит 2</i> <i>М (SD)</i>	2,65(0,17)	2,75(0,16)	0,051
<i>Визит 3</i> <i>М (SD)</i>	2,84(0,12)	2,83(0,16)	0,916
р-значение	< 0,001***	< 0,001***	
ХС-ЛПОНП, ммоль/л			
<i>Визит 2</i> <i>М (SD)</i>	0,91(0,04)	0,91(0,04)	0,946
<i>Визит 3</i> <i>М (SD)</i>	0,90(0,05)	0,93(0,03)	0,013*
р-значение	< 0,001***	< 0,001***	
ТГ, ммоль/л			
<i>Визит 2</i> <i>М (SD)</i>	1,30(0,17)	1,30 (0,17)	0,894
<i>Визит 3</i> <i>М (SD)</i>	1,25(0,16)	1,30 (0,19)	0,428
р-значение	< 0,001***	< 0,001***	

Примечание. ОХ – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: *– $p < 0,05$, **– $p < 0,01$, ***– $p < 0,001$.

Резюмируя вышеизложенное, мы пришли к выводу, что содержание ЭТ-1, VEGF-A и Hсу статистически значимо снижается в процессе противоопухолевой терапии. Однако следует отметить, что после назначения эндотелиопротективного препарата снижение происходит более выражено.

Изменения в содержании биомаркеров повреждения эндотелия сопровождаются увеличением концентрации всех параметров липидного профиля к окончанию 3 цикла терапии относительно визита 1. Также мы наблюдали статистически значимое снижение концентрации ХС-ЛПОНП и ТГ в крови после назначения иАПФ. Необходимо обратить внимание на то, что все параметры липидного профиля оставались в пределах референсных значений. Таким образом, можно сделать вывод о том, что причиной данных изменений вероятно является уменьшение опухолевой массы в процессе противоопухолевой терапии и эндотелиопротективный эффект иАПФ.

3.3. Результаты изучения полиморфизмов генов, кодирующих маркеры эндотелиальной дисфункции

Существует предположение о том, что изменение концентрации ЭТ-1, VEGF-A и Hсу зависит от полиморфизмов их генов [62].

В связи с этим мы проверили распределение исследуемых генотипов на соответствие равновесию Харди — Вайнберга как в группе пациентов с ММ, так и в группе без неё. В результате анализа пришли к выводу, что распределение рассматриваемых генотипов в группе А соответствует равновесию и свидетельствует о репрезентативности выборки. Полученные данные представлены в таблице 13.

Таблица 13. Проверка распределения исследуемых генотипов на равновесие Харди — Вайнберга у пациентов группы А

Полиморфные позиции	Аллели	N.O.	N.E.	Pgen	Hobs	Hexp	χ^2	p-значение
Lys198Asn EDN1 rs5370	Lys	36	-	0,418	-	-	-	-
	Asn	50	-	0,581	-	-	-	-

Продолжение таблицы 13

	LysLys	5	7,534	-	0,12	0,175	2,522	0,112
	LysAsn	26	20,930	-	0,60	0,487	2,522	0,112
	AsnAsn	12	14,534	-	0,28	0,338	2,522	0,112
C634G VEGFA rs2010963	C	30	-	0,348	-	-	-	-
	G	56	-	0,651	-	-	-	-
	CC	8	5,232	-	0,186	0,122	3,451	0,063
	CG	14	19,534	-	0,326	0,454	3,451	0,063
	GG	21	18,232	-	0,488	0,424	3,451	0,063
Ala222Val MTHFR rs1801133	Ala	56	-	0,651	-	-	-	-
	Val	30	-	0,348	-	-	-	-
	AlaAla	18	18,232	-	0,419	0,424	0,024	0,875
	AlaVal	20	19,534	-	0,465	0,454	0,024	0,875
	ValVal	5	5,232	-	1,667	0,122	0,024	0,875
Ile22Met MTRR rs1801394	Ile	59	-	0,686	-	-	-	-
	Met	27	-	0,314	-	-	-	-
	IleIle	22	20,238	-	0,512	0,471	1,555	0,212
	IleMet	15	18,523	-	0,349	0,431	1,555	0,212
	MetMet	6	4,238	-	0,140	0,099	1,555	0,212

Примечания: N.O. и N.E. – наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; Pgen – частота аллельного варианта гена в долях единицы; Nobs и Nexp – наблюдаемая и ожидаемая частоты генотипов; p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами исследуемых группах: *p < 0,001.

В группе В (таблица 14) не было выявлено отклонения от равновесия, что также свидетельствует о соответствии группы генеральной совокупности.

Таблица 14. Проверка распределения исследуемых генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у пациентов группы В

Полиморфные позиции	Аллели	N.O.	N.E.	Pgen	Hobs	Hexp	χ^2	p-значение
Lys198Asn EDN1 rs5370	Lys	48	-	0,521	-	-	-	-
	Asn	43	-	0,478	-	-	-	-
	LysLys	15	12,521	-	0,326	0,272	2,144	0,143
	LysAsn	18	22,956	-	0,391	0,499	2,144	0,143
	AsnAsn	13	10,521	-	0,283	0,229	2,144	0,143
C634G VEGFA rs2010963	C	49	-	0,532	-	-	-	-
	G	43	-	0,467	-	-	-	-
	CC	18	13,048	-	0,391	0,284	8,599	0,003
	CG	13	22,902	-	0,283	0,498	8,599	0,003
	GG	15	10,048	-	0,326	0,218	8,599	0,003
Ala222Val MTHFR rs1801133	Ala	57	-	0,619	-	-	-	-
	Val	35	-	0,380	-	-	-	-
	AlaAla	19	17,657	-	0,413	0,384	0,705	0,401
	AlaVal	19	21,684	-	0,413	0,471	0,705	0,401
	ValVal	8	6,657	-	1,33	0,145	0,705	0,401
Ile22Met MTRR rs1801394	Ile	56	-	0,609	-	-	-	-
	Met	36	-	0,391	-	-	-	-
	IleIle	20	17,043	-	0,435	0,370	3,349	0,067
	IleMet	16	21,913	-	0,348	0,476	3,349	0,067
	MetMet	10	7,044	-	0,217	0,153	3,349	0,067

Примечания: N.O. и N.E. – наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; Pgen – частота аллельного варианта гена в долях единицы; Hobs и Hexp – наблюдаемая и ожидаемая частоты генотипов; p – значимость отличий в показателях между пациентами исследуемых группах: * – $p < 0,001$.

Мы проанализировали Lys198Asn EDN1 rs5370 в исследуемых группах с использованием метода Хи-квадрата Пирсона и выявили статистически значимые различия распределения генотипов ($p = 0,041$), которые

представлены на рисунке 8.

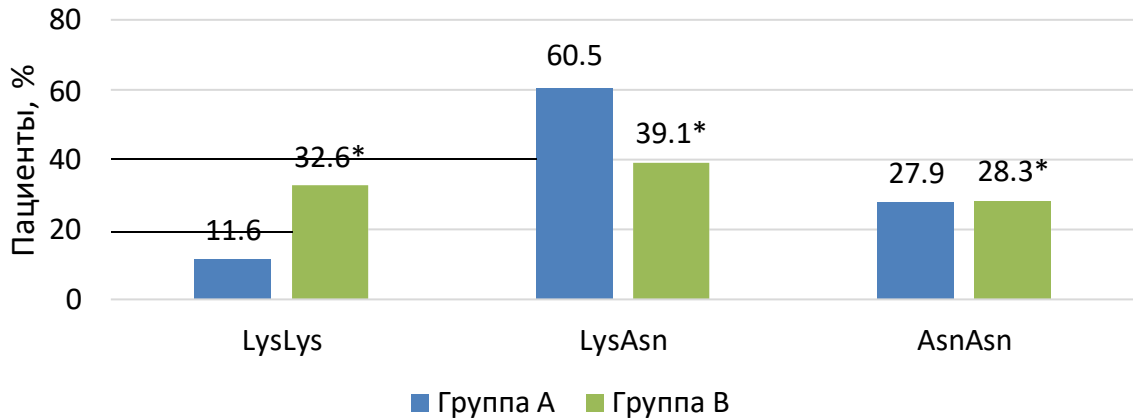


Рисунок 8. Распределение вариантов «Lys198Asn EDN1 rs5370» в группе А и группе В.

Примечание: р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами исследуемых группах: * – $p < 0,05$.

Далее мы рассмотрели частоту распространения каждого аллеля в группе А и В. В результате анализа с использованием точного критерия Фишера, данные которого представлены в таблице 15, выявили значимое преобладание аллеля Asn в группе А по сравнению с группой В ($p = 0,025$).

Таблица 15. Анализ частот аллеля “Lys” и “Asn” в исследуемых группах

Показатель	Группа А, n=43	Группа В, n=46	р-значение
Lys, n (%)	36 (41,86)	48 (52,75)	< 0,001*
Asn, n (%)	50 (58,14)	43 (47,25)	0,025*

Примечание. р-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$.

В связи с тем, что наблюдали достоверно более высокую концентрацию ЭТ- 1 в группе А, мы предположили, что это может быть связано с преобладанием аллеля Asn. В результате линейного

регрессионного анализа была построена прогностическая модель, характеризующая зависимость концентрации ЭТ-1 у больных ММ на визите 1 от варианта AsnAsn полиморфизма Lys198Asn, данные которой представлены в таблице 16.

Таблица 16. Анализ концентрации ЭТ-1 на визите 1 в зависимости от минорного варианта «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» у больных ММ

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t- статистика	p- значение
Intercept	289,948	15,537	18,662	< 0,001**
AsnAsn	64,292	29,411	2,186	0,035*

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y = 289,948 + 64,292X$$

где Y – концентрация ЭТ-1 на визите 1, X – вариант полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» (0 – отличный от AsnAsn вариант, 1 – вариант AsnAsn).

При значении переменной X «AsnAsn» следует ожидать увеличения концентрации ЭТ-1 на визите 1 на 64,292 пг/мл.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,323$, что соответствует статистически значимой умеренной тесноте связи по шкале Чеддока ($p = 0,035$). Модель объясняет 10,4% наблюдаемой дисперсии ЭТ-1 на визите 1.

Таким образом, мы пришли к выводу, что повышенная концентрация ЭТ-1 в крови у больных ММ обусловлена минорным вариантом полиморфизма Lys198Asn.

Аналогичная модель была построена при оценке зависимости концентрации ЭТ-1 на визите 2 от AsnAsn. Результаты представлены в

таблице 17.

Таблица 17. Анализ концентрации ЭТ-1 на визите 2 в зависимости от минорного варианта «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» у больных ММ

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t- статистика	p-значение
Intercept	232,893	15,667	14,866	< 0,001**
AsnAsn	67,010	29,656	2,260	0,029*

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Данная зависимость ЭТ-1 на визите 2 от AsnAsn описывается следующим уравнением:

$$Y = 232,893 + 67,010X,$$

где Y – концентрация ЭТ-1 на визите 2, X – вариант полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» (0 – отличный от AsnAsn вариант, 1 – вариант AsnAsn).

При приобретении переменной X значения «AsnAsn» следует ожидать увеличение концентрации ЭТ-1 на визите 2 на 67,010 пг/мл.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,333$ и соответствует статистически значимой умеренной тесноте связи ($p = 0,029$). Полученная модель объясняет 11,1% наблюдаемой дисперсии ЭТ-1 на визите 2. Однако при построении модели прогнозирования концентрации ЭТ-1 на визите 3 не обнаружили предикторы среди вариантов полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370», которые имели бы статистически значимые связи.

Модели построенные на зависимости концентрации ЭТ-1 от других вариантов «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» были статистически незначимыми, в связи с чем не были представлены в работе.

Результаты анализа распространения вариантов полиморфизма C634G VEGFA в группе А и В представлены в таблице 18. Используя метод Хи-квадрат Пирсона нам не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,091$).

Таблица 18. Анализ распространения вариантов полиморфизма «C634G VEGFA» в исследуемых группах

Показатель	Генотипы	Группа А, n (%)	Группа В, n (%)	р-значение
C634G VEGFA rs2010963	GG	21 (48,8)	15 (32,6)	0,091
	CG	14 (32,6)	13 (28,3)	
	CC	8 (18,6)	18 (39,1)	

Примечание. значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$.

В соответствии с данными таблицы 19, полученными в процессе анализа полиморфизма Ile22Met MTRR так же, как и Ala222Val MTHFR, нам не удалось установить статистически значимых различий между группами.

Таблица 19. Анализ распространения генотипов полиморфизмов Ile22Met MTRR rs1801394 и Ala222Val MTHFR rs 1801133 в исследуемых группах

Показатель	Генотипы	Группа А, n (%)	Группа В, n (%)	р-значение
Ile22Met MTRR rs1801394	IleIle	22 (51,2)	20 (43,5)	0,598
	IleMet	15 (34,9)	16 (34,8)	
	MetMet	6 (14,0)	10 (21,7)	
Ala222Val MTHFR rs1801133	AlaAla	18 (41,9)	19 (41,3)	0,724
	AlaVal	20 (46,5)	19 (41,3)	
	ValVal	5 (11,6)	8 (17,4)	

Примечание. значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * – $p < 0,05$.

Таким образом, в результате линейного регрессионного анализа стало известно, что концентрация ЭТ-1 в крови больных ММ является генетически детерминированным признаком, который зависит от варианта Lys198Asn ЭТ-1 rs5370. В частности, генотип AsnAsn соответствует более высокой концентрации ЭТ-1 в крови.

3.4. Изучение изменения функционирования микроциркуляции у пациентов с множественной миеломой методом лазерной доплеровской флоуметрии

В настоящее время для оценки функционального состояния эндотелия сосудов используют инвазивные методы, базирующиеся на инструментальных и клинико-лабораторных исследованиях, и неинвазивные, которые основываются на функциональной диагностике. К последним относят лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ).

Данный метод мы использовали при изучении функциональной активности эндотелия микроциркуляторного русла. По итогам исследования были выявлены статистически значимые отличия между группами, представленные в таблице 20.

Таблица 20. Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии в группе А и В

Показатель	Группа А, n=43	Группа В, n=46	р-значение	Референсные значения
М				
<i>Me</i>	7,22	14,73	< 0,001*	16,8-25,2
<i>Q₁; Q₃</i>	5,81;8,07	13,72;15,07		
Кv				
<i>M (SD)</i>	2,55 (0,54)	3,15(0,10)	< 0,001*	3,3-7,6

Продолжение таблицы 20

Ан				
<i>M (SD)</i>	0,22(0,04)	0,25(0,02)	< 0,001*	0,28-0,42
Аэ				
<i>Me</i>	0,17	0,23	< 0,001*	0,23-0,35
<i>Q₁; Q₃</i>	0,15;0,20	0,22;0,25		
Ам				
<i>Me</i>	0,16	0,20	< 0,001*	0,2-0,3
<i>Q₁; Q₃</i>	0,14;0,18	0,19;0,21		

Примечание. значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: *– $p < 0,001$.

Мы наблюдали снижение изучаемых показателей в обеих группах относительно референсных значений, но более выраженное в группе, представленной пациентами с ММ. Так, величина среднего арифметического значения показателя микроциркуляции была на 50,98 % меньше в группе А, чем в группе В, величина коэффициента вариации колебаний кровотока, амплитуды колебания кровотока, обусловленной нейрогенным, эндотелиальным и миогенным механизмами регуляции сосудистого тонуса были меньше на 19,05 %, 12 %, 26,09 % и 20 %, соответственно.

Также мы изучили и проанализировали с использованием *t*-критерия Стьюдента вышеописанные параметры в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD, что имеет отражение в таблице 21. В результате чего выявили статистически значимое снижение всех показателей микроциркуляции за исключением амплитуды колебания кровотока, обусловленной миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ам), который, напротив, увеличился. Так, среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (М) на визите 2 было на 10,8 % ниже, чем на визите 1, а коэффициент колебания кровотока (Кv), амплитуда колебания кровотока, обусловленная нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ан) и амплитуда колебания кровотока, обусловленная эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Аэ) - на 5 %, 9 % и 11 %, соответственно.

Таблица 21. Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, в группе А до начала противоопухолевой терапии и после 3 курса

Показатель	Визит 1	Визит 2	р-значение
М М (SD)	6,94 (1,45)	6,19 (1,45)	< 0,001*
Кv М (SD)	2,55 (0,54)	2,42 (0,52)	< 0,001*
Ан М (SD)	0,22 (0,04)	0,20 (0,03)	< 0,001*
Аэ М (SD)	0,18 (0,03)	0,16 (0,03)	< 0,001*
Ам Ме (Q1;Q3)	0,16 (0,14;0,18)	1,14 (0,94;1,52)	< 0,001*

Примечание. значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: *– $p < 0,001$.

После добавления к лечению эналаприла на визите 3 наблюдалось повышение среднего арифметического значения показателя микроциркуляции на 30,15 % относительно визита 2 ($p < 0,001$), в то время как в группе А2 он продолжил снижаться, что продемонстрировано на рисунке 9.

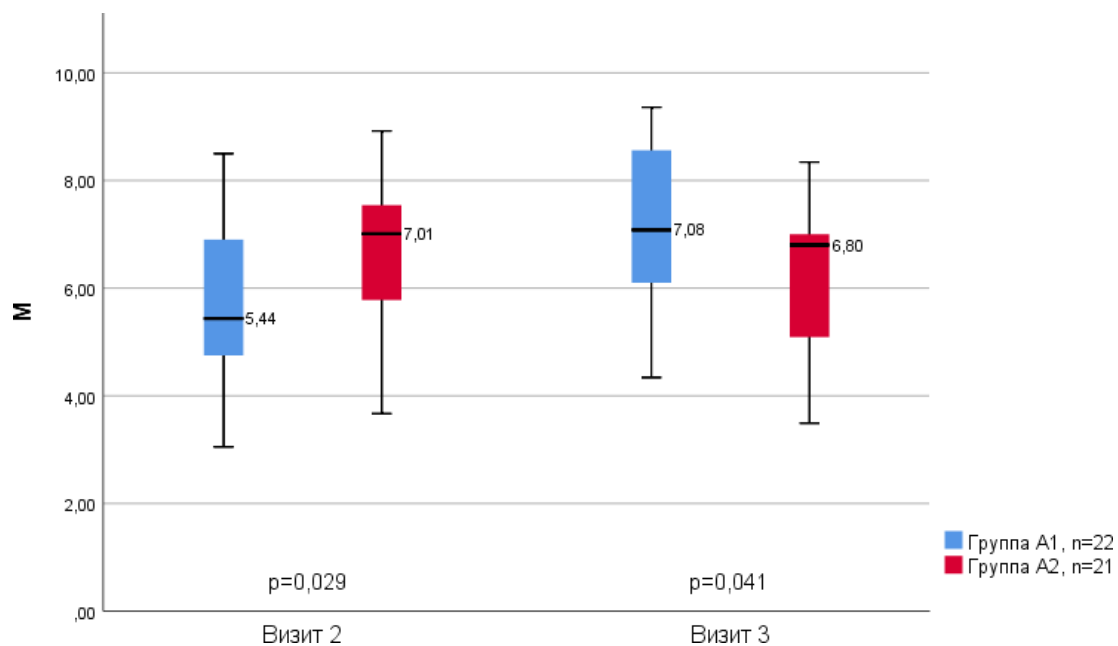


Рисунок 9. Диаграмма размаха показателя средней величины

перфузии (M) на визитах 2 и 3 в группе A1 и A2.

Что касается исследования коэффициента вариации колебаний кровотока, то в соответствии с рисунком 10, на визите 2 наблюдалось его значимое снижение в обеих группах ($p < 0,001$). При добавлении к терапии эналаприла наблюдалось повышение указанного коэффициента (на 4,17 %), в отличие от группы A2, где он продолжил снижаться, но статистически значимого отличия между группами получено не было ($p = 0,798$).

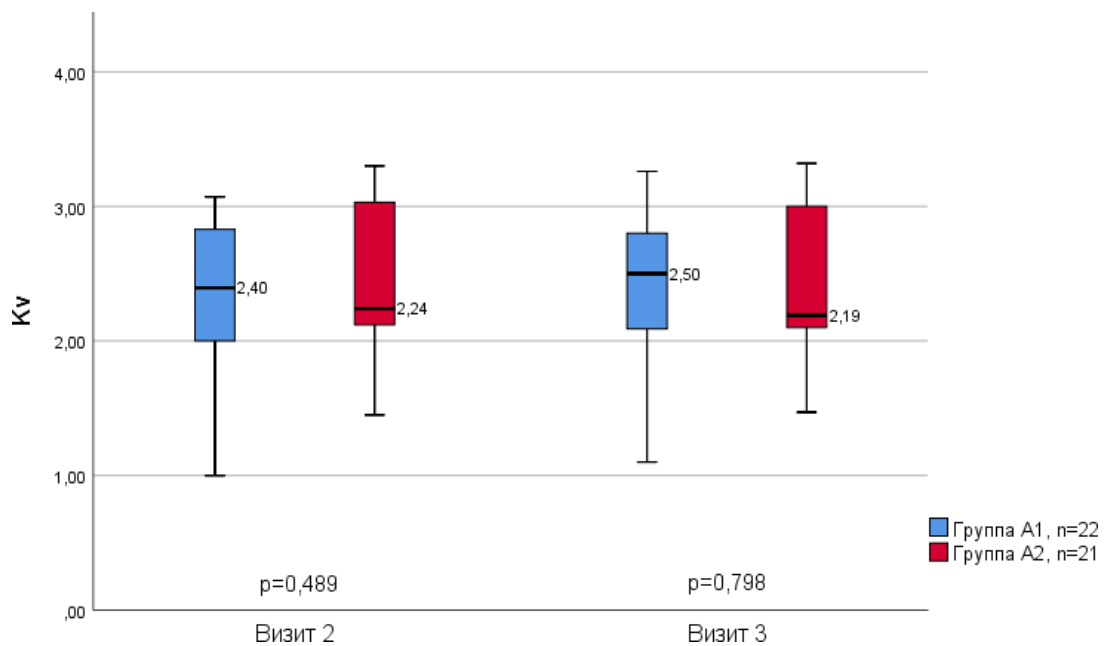


Рисунок 10. Диаграмма размаха показателя коэффициента вариации колебаний кровотока (Kv) на визитах 2 и 3 в группе A1 и A2.

При анализе амплитуды колебания кровотока, обусловленной нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса, изображенной на рисунке 11, на визите 3 было выявлено её повышение на 2,5 % ($p = 0,008$) в группе, пациентам которой была назначена эндотелио-протективная терапия.

При рассмотрении данного параметра внутри групп с использованием критерия Фридмана с повторными измерениями после добавления к лечению эналаприла наблюдали его увеличение на 1,68 % относительно визита 2 ($p < 0,001$). В группе A2 показатель продолжил статистически

значимо снижаться ($p < 0,001$).

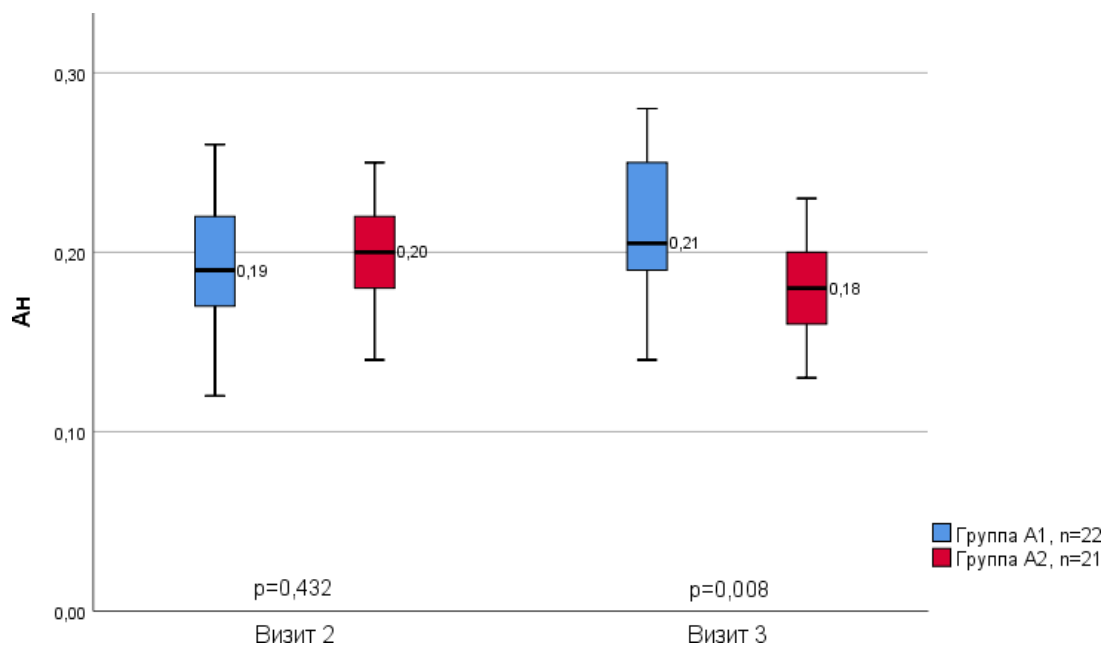


Рисунок 11. Диаграмма размаха показателя амплитуды колебания кровотока, обусловленной нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ан) на визитах 2 и 3 в группе А1 и А2.

Оценивая при помощи U-критерия Манна-Уитни амплитуду колебания кровотока, обусловленную эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса, на визите 3 в первой группе данный показатель был больше ($p < 0,001$) на 5,7 %, что наглядно отражено на рисунке 12.

Проведенный анализ с использованием критерия Фридмана показал, что в обеих группах имеются статистически значимые изменения Аэ ($p < 0,001$). Так, после назначения эналаприла показатель увеличился относительно предыдущего визита на 4,2 %, тогда как в группе сравнения остался на прежнем уровне.

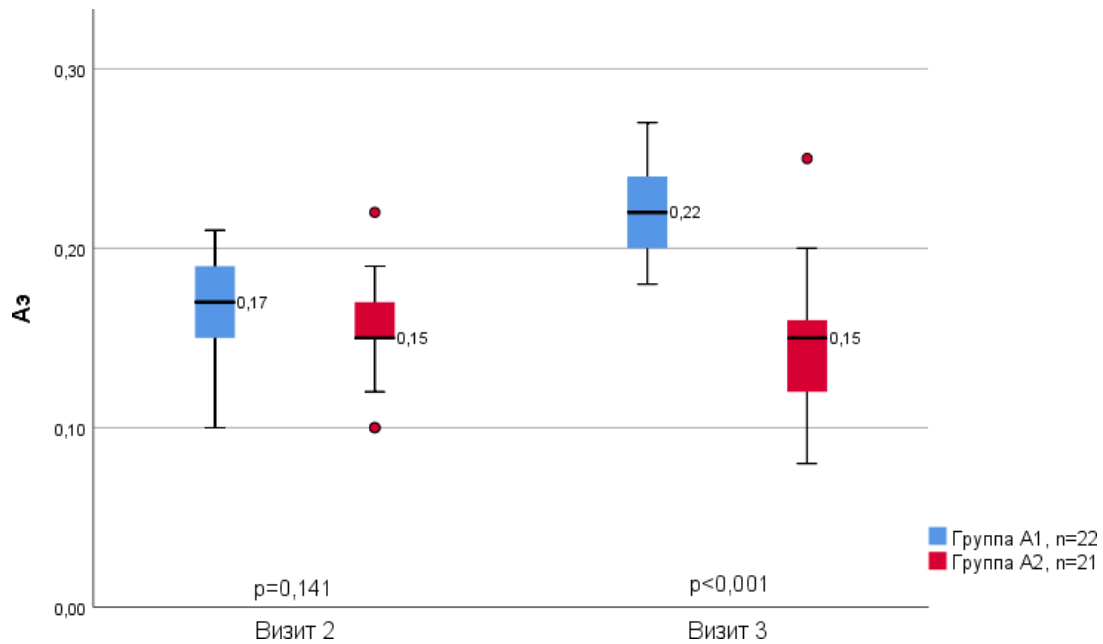


Рисунок 12. Диаграмма размаха показателя амплитуды колебания кровотока, обусловленной эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Аэ) на визитах 2 и 3 в группе А1 и А2.

При аналогичной оценке амплитуды колебания кровотока, обусловленной миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ам) достоверной разницы в показателях между группами не было. Но при рассмотрении динамики изменения данного параметра внутри групп, которая изображена на рисунке 13, наблюдалось значимое его снижение к визиту 3 относительно визита 2. Так, в группе А1 показатель уменьшился на 4%, а в группе А2 – на 6,3%.

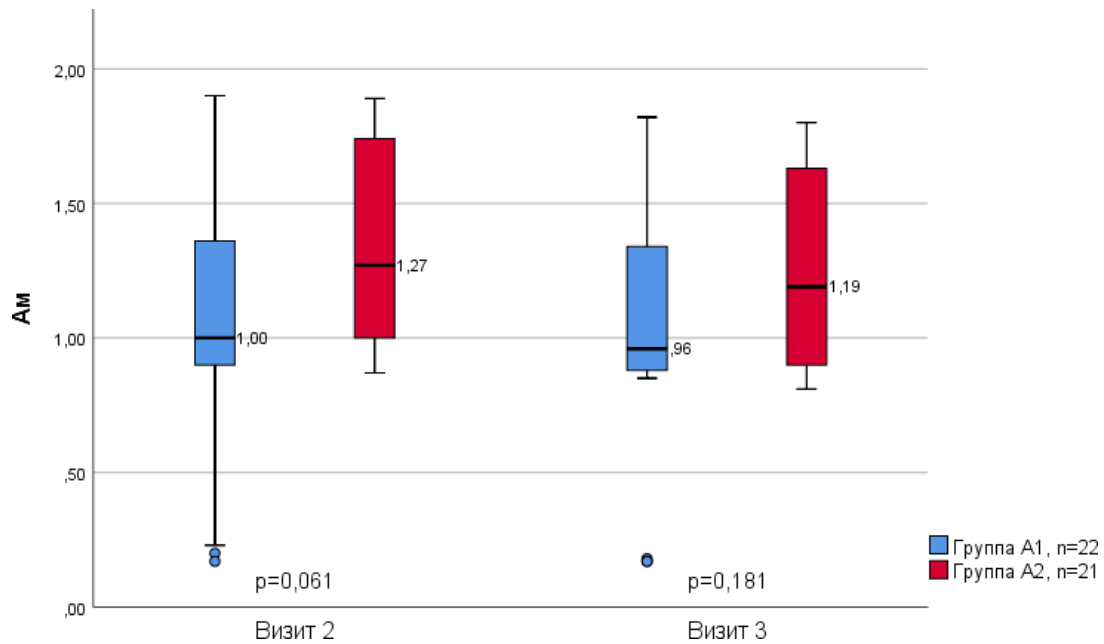


Рисунок 13. Диаграмма размаха показателя амплитуды колебания кровотока, обусловленной миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса (Ам) на визитах 2 и 3 в группе А1 и А2.

При изучении связей между параметрами ЛДФ была выявлена слабой и умеренной тесноты обратная связь по шкале Чеддока между М и Аэ в группе А1 на визитах 2 и 3, что отражено в таблице 22 и на рисунках 14-16.

Таблица 22. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи М, Аэ и Ан на визитах 2, 3 в исследуемых группах

Показатель	Визиты		М					
			Группа А1 (n=22)		Группа А2 (n=21)		Группа А (n=43)	
			Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2
Аэ	Визит 1	r	—	—	—	—	-0,424*	-0,433*
		p	—	—	—	—	0,005	0,004
	Визит 2	r	-0,524*	-0,369	-0,238	-0,249	-0,399*	-0,426*
		p	0,012	0,091	0,299	0,277	0,008	0,004
	Визит 3	r	-0,430*	-0,335	-0,408	-0,430	-0,525*	-0,550*
		p	0,046	0,127	0,066	0,051	< 0,001	< 0,001
Ан	Визит 1	r	—	—	—	—	-0,289	-0,268
		p	—	—	—	—	0,060	0,082
	Визит 2	r	-0,189	-0,244	-0,269	-0,216	-0,189	-0,166
		p	0,399	0,274	0,238	0,347	0,224	0,287
Визит 3	r	-0,165	-0,210	-0,318	-0,280	—	—	
	p	0,462	0,348	0,160	0,218	—	—	

Примечание. p-значение – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * - $p < 0,05$, r – коэффициент корреляции.

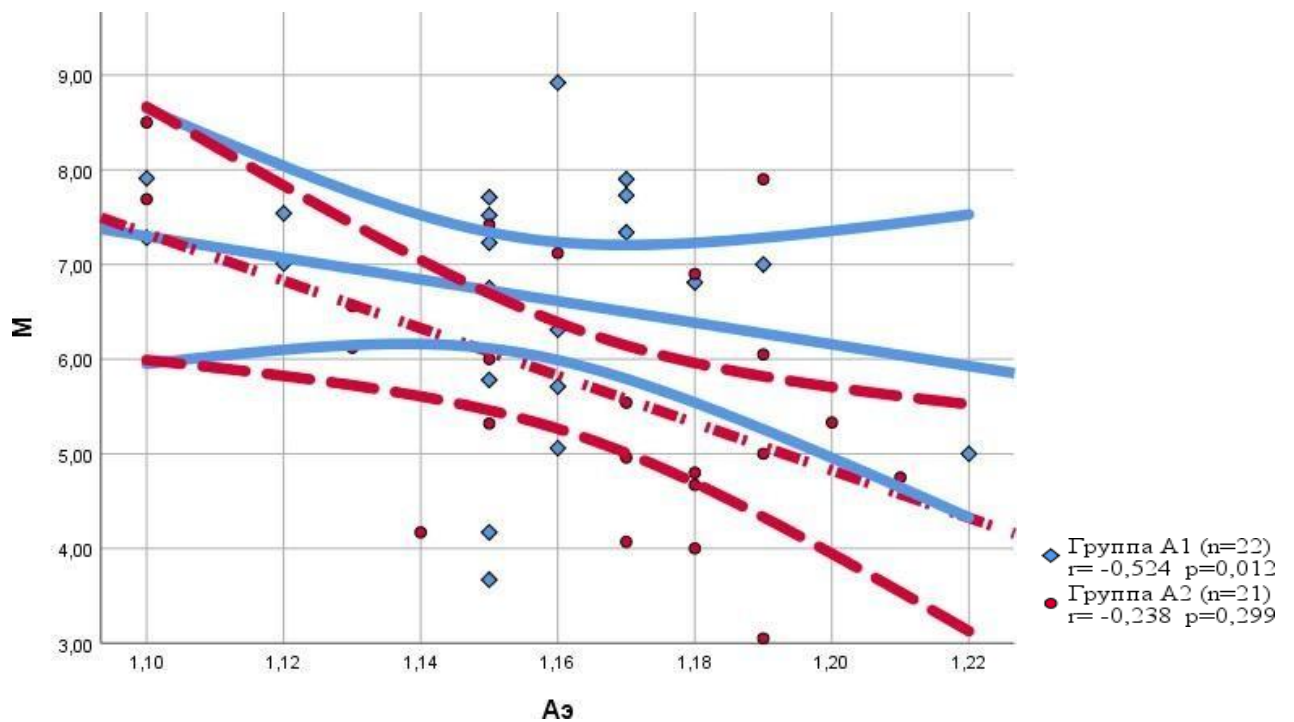


Рисунок 14. Корреляционные взаимосвязи между средним арифметическим значением показателя микроциркуляции и амплитудой колебания кровотока, обусловленной эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса навизите 2 в группе A1 и A2.

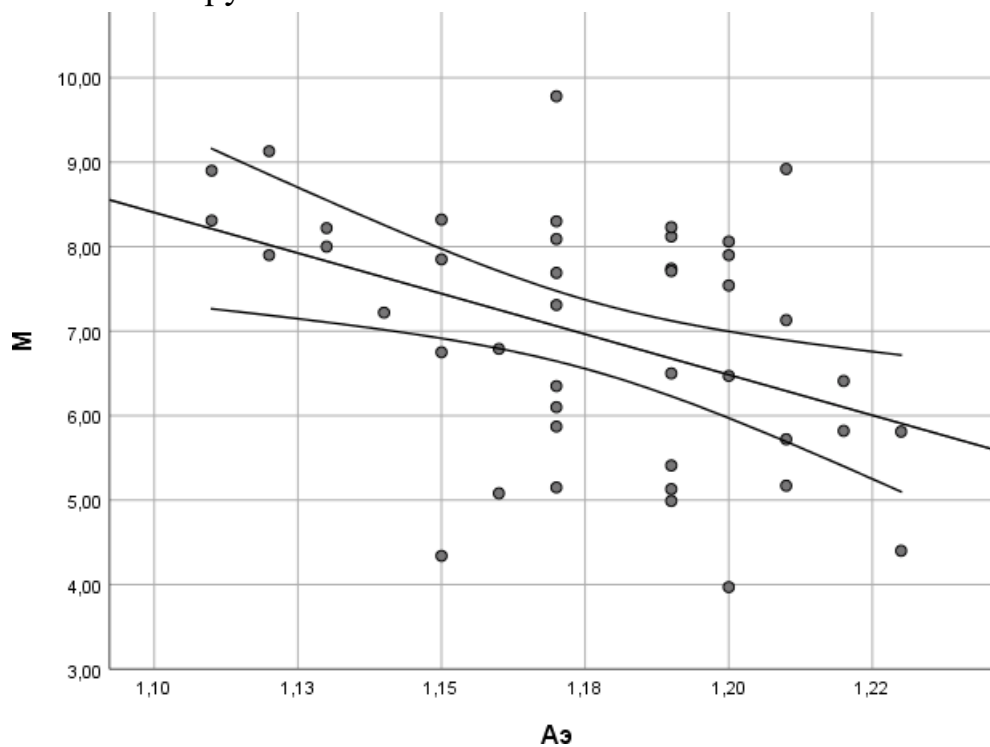


Рисунок 15. Корреляционные взаимосвязи между средним арифметическим значением показателя микроциркуляции и амплитудой колебания кровотока, обусловленной эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса навизите 1 у всех пациентов.

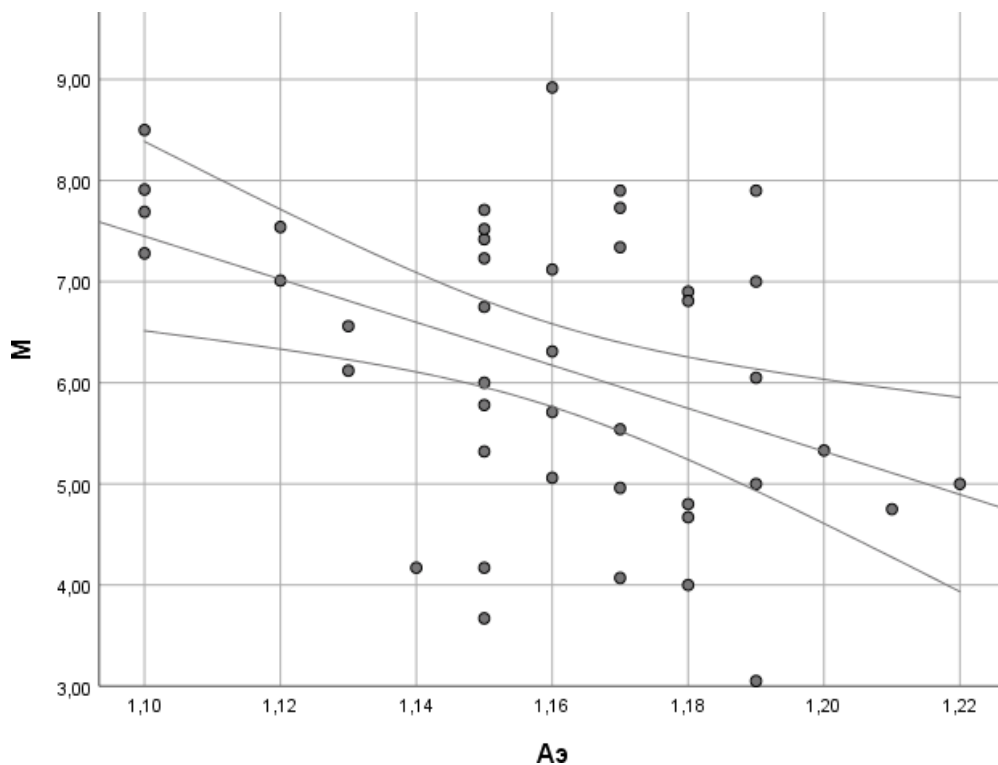


Рисунок 16. Корреляционные взаимосвязи между средним арифметическим значением показателя микроциркуляции и амплитудой колебания кровотока, обусловленной эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса навизите 2 у всех пациентов.

Следует заключить, что ММ приводит к угнетению функции эндотелия, сопровождающейся приобретением параметрами ЛДФ значений ниже референсных, особенно среднего арифметического значения показателя микроциркуляции. После начала противоопухолевой терапии исследуемые параметры продолжили снижение, за исключением амплитуды колебания кровотока, обусловленной миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса. Это указывает на снижение перфузии тканей на уровне микроциркуляторного русла. Данное явление можно расценить как

прогрессирование угнетения функциональной активности эндотелия.

При назначении эндотелиопротективной терапии мы наблюдали достоверное повышение и приближение к референсным величинам среднего арифметического значения показателя микроциркуляции, амплитуды колебания кровотока, обусловленной нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса и амплитуды колебания кровотока, обусловленной эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса.

3.5. Разработка регрессионной модели оценки риска прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с множественной миеломой на фоне противоопухолевой терапии

При анализе корреляционных взаимосвязей по шкале Чеддока выявлены прямые заметные и умеренные связи показателя средней величины перфузии и концентрации ЭТ-1 у пациентов группы А1 и А2 на визитах 2, 3, что отражено в таблице 23 и на рисунках 17, 18. Подобные изменения вероятнее всего связаны с регуляторным влиянием сосудов микроциркуляторного русла на процесс перфузии тканей.

Таблица 23. Результаты корреляционного анализа показателя ЭТ-1 и показателя средней величины перфузии (М) на визитах 2, 3

Показатель			М							
			Группа А1 (n=22)			Группа А2 (n=21)			Группа А(n=43)	
			Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2
ЭТ-1, пг/мл	Визит 1	r	—	—	—	—	—	—	0,288	0,331*
		p	—	—	—	—	—	—	0,061	0,030
	Визит 2	r	0,527*	0,561**	0,616*	0,154	0,236	0,213	0,253	0,291
		p	0,012	0,007	0,002	0,506	0,302	0,354	0,102	0,058
	Визит 3	r	0,378	0,418	0,465*	0,172	0,253	0,226	—	—
		p	0,083	0,053	0,029	0,455	0,268	0,324	—	—

Примечание. р значение- значимость отличий в показателях между пациентами в

исследуемых группах: ***- $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$, r – коэффициент корреляции.

Так, в результате изучения корреляционной связи M и ЭТ-1 на визите 2 в группе А1 была установлена заметной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость ЭТ-1 2 от M 2 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЭТ-1 2}} = 40,031 \times X_{M2} + 48,544$$

При увеличении показателя "М 2" на 1 следует ожидать увеличение показателя "ЭТ-1 2" на 40,0 пг/мл. Полученная модель объясняет 31,5% наблюдаемой дисперсии показателя "ЭТ-1 2".

При изучении вышеуказанных параметров в группе А2 на визите 2 была выявлена прямая связь слабой тесноты

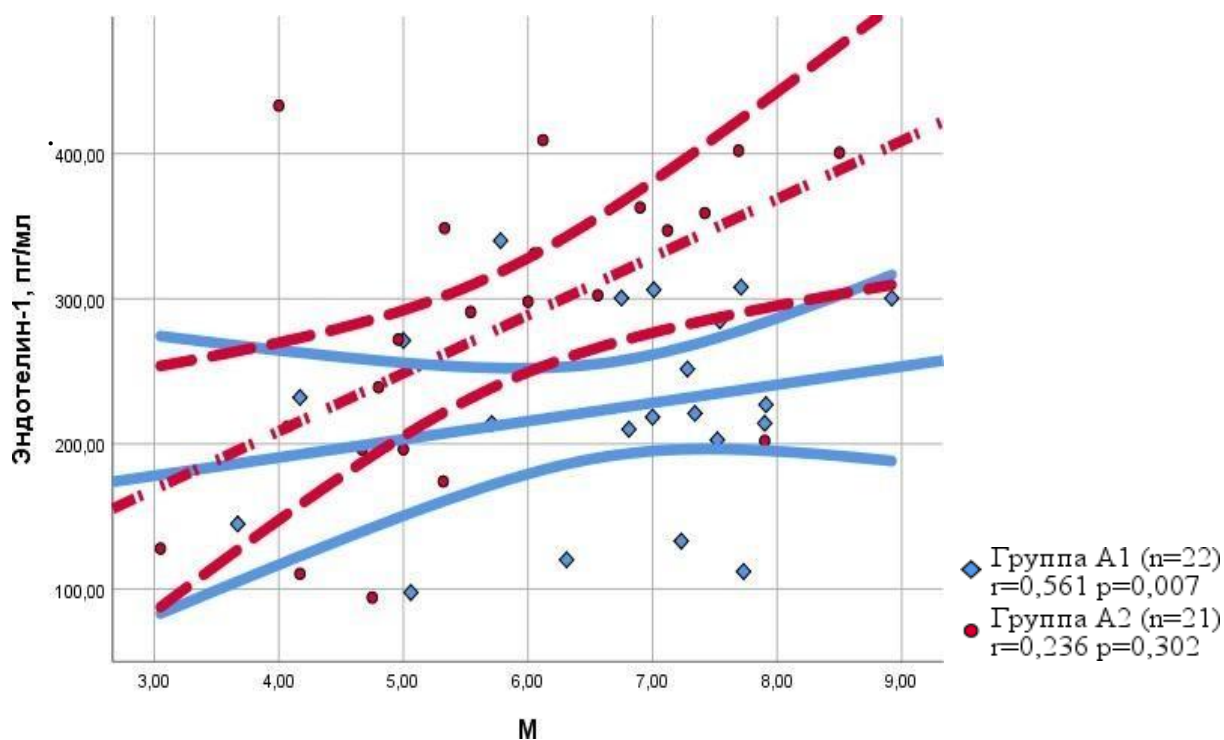


Рисунок 17. График регрессионной функции, характеризующий зависимость концентрации ЭТ-1 от M на визите 2 в группе А1 и группе А2.

Проанализировав зависимость концентрации ЭТ-1 на визите 3 от показателя M на визите 2 у пациентов с ММ, была обнаружена связь,

которую описывает следующее уравнение парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЭТ-1 3}} = 19,048 \times X_{\text{M2}} + 43,185$$

Из которого видно, что при увеличении показателя "M2" на 1 следует ожидать увеличение показателя "Эндотелин-1 3" на 19,048 пг/мл. Данная модель объясняет 17,5% наблюдаемой дисперсии показателя "Эндотелин-1 3".

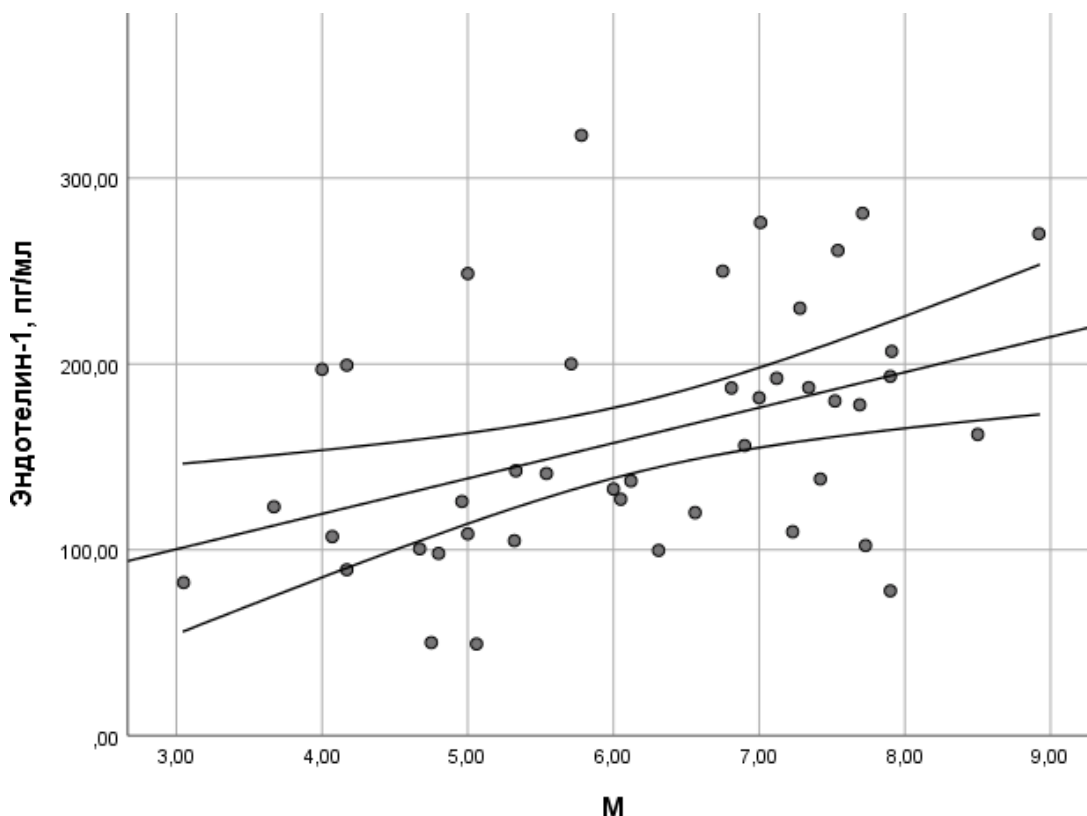


Рисунок 18. График регрессионной функции, характеризующий зависимость концентрации ЭТ-1 на визите 3 от M2 у пациентов с MM.

На основании полученных данных была построена прогностическая модель с помощью метода линейной регрессии, результаты которой представлены в таблице 24. Полученная модель характеризует зависимость концентрации ЭТ-1 на визите 3 у больных MM от групповой принадлежности пациентов, варианта полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 в rs5370» и показателя средней величины перфузии на визите 2.

Таблица 24. Анализ концентрации ЭТ-1 на визите 3 в зависимости от

группы, варианта «Lys198Asn EDN1 rs5370» и средней величины перфузии на визите 2

Показатель	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	t-статистика	p-значение
Intercept	102,232	41,081	2,489	0,017*
Группа: A1	-70,227	17,254	-4,070	< 0,001*
Вариант «Lys198Asn EDN1 rs5370»: AsnAsn	41,014	18,504	2,217	0,033*
M2	13,466	5,853	2,301	0,027*

Примечание. M2- показатель средней величины перфузии на визите 2; значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$.

Наблюдаемая зависимость концентрации ЭТ-1 на визите 3 от групповой принадлежности, варианта «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» и показателя "M2" описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЭТ-1 3}} = 102,232 - 70,227X_{\text{Г}} + 41,014X_{\text{П}} + 13,466X_{\text{M2}},$$

где Y – концентрация ЭТ-1 на визите 3, $X_{\text{Г}}$ – групповая принадлежность (0 – группа A2, 1 – группа A1), $X_{\text{П}}$ – вариант «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» (0 – отличный от AsnAsn вариант, 1 – вариант AsnAsn), X_{M2} – показатель средней величины перфузии на визите 2.

При групповой принадлежности «группа A1» следует ожидать уменьшение концентрации ЭТ-1 на визите 3 на 70,227 пг/мл, при AsnAsn варианте «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» следует ожидать увеличение концентрации ЭТ-1 на визите 3 на 41,014 пг/мл, при увеличении средней величины перфузии на визите 2 на 1 следует ожидать увеличение концентрации ЭТ-1 на визите 3 на 13,466 пг/мл.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,661$, что соответствует заметной тесноте связи по шкале

Чеддока. Модель является статистически значимой ($p < 0,001$) и объясняет 43,6% наблюдаемой дисперсии показателя "ЭТ-1 3".

Таким образом, нами была определена достоверная заметной тесноты прямая связь концентрации ЭТ-1 на визите 3 с показателем средней величины перфузии на визите 2 в группе А1. На основании этого были определены предикторы изменения концентрации ЭТ-1 на визите 3: средняя величина перфузии на визите 2 и групповая принадлежность. Учитывая тот факт, что в результате исследования была найдена умеренной тесноты прямая связь полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» и концентрации ЭТ-1 на визитах 1 и 2 у больных ММ, он также был принят за предиктор.

При построении прогностической модели с использованием вышеуказанных предикторов, нами была получена заметной тесноты связь между изучаемыми показателями. Говоря точнее, у пациентов с ММ мы можем спрогнозировать повышение концентрации ЭТ-1 к визиту 3 исходя из увеличения средней величины перфузии на визите 2. Кроме параметра ЛДФ, достоверным прогностическим фактором увеличения содержания ЭТ-1 выступает наличие генотипа AsnAsn полиморфизма Lys198Asn ЭТ-1 rs5370 у больных ММ. Однако стоит принять во внимание тот факт, что принадлежность пациентов к группе А1, которым был назначен эндотелиопротективный препарат (эналаприл), напротив приводит к снижению его концентрации после 6 курсов противоопухолевой терапии.

3.6. Клинические примеры

Клинический пример 1. Пациентка Б., 58 лет. Наблюдалась у гематолога с диагнозом ММ с 2020 года. В октябре 2020 года появились жалобы на общую слабость, боль в поясничном отделе позвоночника. При осмотре у пациентки никаких особенностей выявлено не было, АД 126 и 74 мм рт.ст., ЧСС – 80 уд/мин, индекс массы тела 22,68 кг/м². В периферической крови нормоцитарная нормохромная анемия до 88 г/л. В биохимическом анализе крови уровень кальция 2,44 ммоль/л, креатинин 112 мкмоль/мл, ЛДГ 172 Ед/л, β 2-микроглобулин 4,1 мг/л. По данным КТ поясничного отдела компрессионный перелом L2, L3. При электрофорезе белковых фракций с иммунофиксацией крови выявлен парапротеин IgG/к 52,17 г/л. В миелограмме 19% плазматических клеток, что характерно для ММ.

В течение полугода было зафиксировано однократное повышение АД до 146 и 90 мм рт.ст., в связи с чем принимает нифедипин по 10 мг однократно для нормализации АД. Был установлен диагноз: Множественная миелома, диффузно-очаговая форма, ПА стадия по Durie-Salmon, R-ISS протекающая с парапротеинемией IgG/к. Компрессионный перелом L2, L3. Анемия средней степени тяжести смешанной этиологии. Гипертоническая болезнь, I стадия. Контролируемая АГ. Риск 1. Целевое АД ≤ 130 и < 79 мм рт.ст. У пациентки были показания для начала противоопухолевой терапии.

До начала противоопухолевой терапии была проведена ЭхоКГ, определение ЛПИ, УЗДГ БЦС и исследование липидного профиля. Отклонений от нормы выявлено не было. Начато лечение по схеме VCD.

После 3 курсов противоопухолевой терапии было отмечено изменение ОХ 4,8 ммоль/л (исходно 3,2 ммоль/л), ОХ-ЛПНП 2,69 ммоль/л (исходно 2,61 ммоль/л), ОХ-ЛПОНП 0,9 ммоль/л (исходно 0,89 ммоль/л), ОХ-ЛПВП 0,97 ммоль/л (исходно 0,8) и триглицериды 0,97 ммоль/л (исходно 0,81 ммоль/л). В качестве дополнительных методов исследования проведено определение уровней ЭТ-1 348,68 пг/мл (исходно 362,94 пг/мл), VEGF 709,18 пг/мл (исходно 724,39 пг/мл) и гомоцистеина 791,5 нг/мл (исходно 803,2

нг/мл). Методом ЛДФ на приборе ЛАЗМА ПФ получены следующие показатели: М – 5,33 (исходно 6,41), Kv – 2,1 (исходно 2,44), Ан – 0,2 (исходно 0,21), Аэ – 0,2 (исходно 0,22), Ам – 0,95 (исходно 0,18). АД на визите 2 составило 142 и 92 мм рт.ст.

Пациентка была рандомизирована в группу А1, и к её лечению был добавлен эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки под контролем АД. На визите 3 было выявлено выраженное снижение концентрации биомаркеров повреждения эндотелия и улучшение показателей микроциркуляции. Концентрация ЭТ-1 составила 142,53 пг/мл, VEGF 466,95 пг/мл и гомоцистеина 782,97 нг/мл. Показатели микроциркуляции выглядели следующим образом: М – 7,91, Kv – 2,38, Ан – 0,2, Аэ – 0,23, Ам – 0,95. АГ имела контролируемое течение в процессе противоопухолевой терапии, АД на конец исследования- 118 и 88 мм рт.ст.

Клинический пример 2. Пациент М., 60 лет. Наблюдался у гематолога с диагнозом ММ с 2020 года. В декабре 2020 года появились жалобы на частую головную боль, боль в костях. При осмотре у пациента никаких особенностей выявлено не было, АД 128 и 74 мм. рт.ст., ЧСС – 74 уд/мин, индекс массы тела 21,01 кг/м². В периферической крови нормоцитарная нормохромная анемия до 86 г/л. В биохимическом анализе крови уровень кальция 2,35 ммоль/л, креатинин 98 мкмоль/мл, ЛДГ 161 Ед/л, β2-микроглобулин 3,9 мг/л. По данным КТ поясничного отдела компрессионный перелом L1, L2, L3. При электрофорезе белковых фракций с иммунофиксацией крови выявлен парапротеин IgG/κ 53,01 г/л. В миелограмме 11 % плазматических клеток, что характерно для ММ.

В течение года было зафиксировано однократное повышение АД до 142 и 86 мм рт.ст., в связи с чем принимает каптоприл по 25 мг при повышении АД. Был установлен диагноз: Множественная миелома, диффузно-очаговая форма. IIА стадия по Durie-Salmon, R-ISS, протекающая с парапротеинемией IgG/κ. Компрессионный перелом L1, L2, L3. Анемия

средней степени тяжести смешанной этиологии. Гипертоническая болезнь, I стадия. Контролируемая АГ. Риск 1. Целевое АД ≤ 130 и < 79 мм рт.ст. У пациента были показания для начала противоопухолевой терапии.

До начала противоопухолевой терапии была проведена ЭхоКГ, определение ЛПИ, УЗДГ БЦС и исследование липидного профиля. Отклонений от нормы выявлено не было. Начато лечение по схеме VCD.

После 3 курсов противоопухолевой терапии было отмечено изменение ОХ 4,29 ммоль/л (исходно 1,87 ммоль/л), ОХ-ЛПНП 2,61 ммоль/л (исходно 2,81 ммоль/л), ОХ-ЛПОНП 0,92 ммоль/л (исходно 0,9 ммоль/л), ОХ-ЛПВП 1,41 ммоль/л (исходно 0,83) и триглицериды 1,12 ммоль/л (исходно 1,08 ммоль/л). В качестве дополнительных методов исследования проведено определение уровней ЭТ-1 144,76 пг/мл (исходно 194,84 пг/мл), VEGF 520,17 пг/мл (исходно 626,58 пг/мл) и гомоцистеина 855,81 нг/мл (исходно 861,68 нг/мл). Методом ЛДФ на приборе ЛАЗМА ПФ получены следующие показатели: М – 3,67 (исходно 5,15), Kv – 1,45 (исходно 1,5), An – 0,23 (исходно 0,26), Aэ – 0,15 (исходно 0,17), Ам – 0,87 (исходно 0,17). АД на визите 2 составило 128 и 76 мм рт.ст.

Пациент был рандомизирован в группу А2, у него продолжили контролировать АД. На визите 3 было выявлено выраженное снижение концентрации биомаркеров повреждения эндотелия и улучшение показателей микроциркуляции. Концентрация ЭТ-1 составила 123,12 пг/мл, VEGF 519,39 пг/мл и гомоцистеина 853,17 нг/мл. Показатели микроциркуляции выглядели следующим образом: М – 3,49, Kv – 1,47, An – 0,21, Aэ 0,25, Ам 0,81. АГ имела контролируемое течение в процессе противоопухолевой терапии, АД на конец исследования- 126 и 82 мм рт.ст.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С 1990-х годов в мире наблюдается неуклонное снижение смертности, ассоциированной с онкологическими заболеваниями [141]. В связи с этим большое значение приобрели побочные эффекты противоопухолевой терапии [44]. Наиболее распространёнными из них являются сердечно-сосудистые осложнения [56].

В настоящее время ММ является одним из самых распространённых гематологических злокачественных новообразований во всем мире [140]. Заболеваемость продолжает увеличиваться, и это, вероятно, обусловлено повышением качества диагностики [188]. Следует отметить, что новые подходы к лечению пациентов с ММ позволили увеличить продолжительность жизни. Но у таких пациентов объединились факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии: принадлежность к старшей возрастной группе, влияние ММ (гипервискозный синдром, гиперкальциемия и анемия), а также кардио-васкулярная токсичность противоопухолевого лечения [44, 252]. Совокупность вышеперечисленных факторов, возможно, стала причиной развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений при ММ, которые теперь являются основной причиной смерти в данной когорте больных [103, 112, 244].

Известно, что в основе патогенеза сердечно-сосудистой патологии лежит ЭД, поэтому оценка функциональной активности эндотелия имеет принципиальное значение для ранней диагностики его дисфункции и замедления прогрессирования сердечно-сосудистого континуума.

С целью снижения вероятности развития и/или прогрессирования эндотелиотоксичного влияния противоопухолевой терапии у больных ММ в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска проведена оценка выраженности ЭД и изучена возможность её ранней медикаментозной коррекции.

Настоящее исследование ориентировано на поиск оптимального диагностического и терапевтического подхода к нарушению функции

эндотелия у больных ММ в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD, который может быть применен к данной группе пациентов.

На первом этапе были образованы 2 группы. Группа А включала в себя 43 пациента с впервые выявленной ММ IIА стадии по Durie-Salmon и R-ISS в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска. Группа В включала 46 пациентов с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска. Данная группа была набрана для того, чтобы определить влияние самой ММ на функционирование эндотелия и микроциркуляторного русла.

На этом этапе определены две контрольные точки, на которых выполнялась клиничко-лабораторная и инструментальная диагностика участников: визит 1- до начала противоопухолевой терапии, на нём сравнивали группу А с группой В, и визит 2- оценка параметров группы А после 3 курса противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с целью определения влияния противомиеломной терапии на функциональную активность эндотелия. По результатам 2 визита пациенты были рандомизированы на 2 группы в зависимости от показателей АД. Первую группу (А1) сформировали пациенты, у которых было зафиксировано САД 140-159 мм рт.ст. и/или ДАД 90-99 мм рт.ст. к их лечению была добавлена антигипертензивная терапия с эндотелиопротективным эффектом (эналаприл по 5 мг 2 раза в сутки). А вторую группу (А2) - пациенты, АД которых осталось в пределах нормальных значений, которым продолжили контролировать АД. Эналаприл является наиболее изученным препаратом из группы иАПФ, который обладает доказанным эндотелио- и кардиопротективным действием. Однако в настоящее время не обнаружена информация, подтверждающая данные эффекты препарата у больных ММ. Поэтому именно эналаприл был выбран для медикаментозной коррекции АД.

На втором этапе установлена одна контрольная точка - визит 3, на котором после 6 курсов противоопухолевой терапии пациентам выполнили исследования в полном соответствии предыдущим визитам, чтобы оценить

влияние эналаприла на эндотелиальную функцию.

Анализируя концентрации биохимических маркеров повреждения эндотелия (ЭТ-1, VEGF и Hcy) в крови у больных ММ и без неё, мы выявили выраженное превышение референсных значений ЭТ-1 и Hcy в обеих группах. При этом VEGF- A превышал нормальную концентрацию только у пациентов с ММ ($p < 0,001$). Содержание Hcy было на 366,83 % больше в группе с ММ ($p < 0,001$), а ЭТ-1 - на 34,9 % ($p < 0,001$). Данные изменения могут быть следствием нарушения метаболизма гомоцистеина интенсивным опухолевым процессом посредством истощения запасов фолиевой кислоты и инактивации реакции реметилирования [18, 96]. Других мнений и данных, касающихся гипергомоцистеинемии у онкологических больных до старта противоопухолевой терапии, в доступной литературе нет. Вследствие этого мы делаем вывод о том, что патология при ММ в организме является дополнительным фактором повышения концентрации гомоцистеина. Увеличение же концентрации ЭТ-1 у онкологических больных, по одним данным, может быть связано с экспрессией провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α , который стимулирует секрецию ЭТ-1, по другим - с гипоксией опухолевой массы, которая по принципу положительной обратной связи стимулирует пути гипоксии, приводя к дополнительной экспрессии ЭТ-1 [155, 182]. Также гипоксические условия костно-мозговой ниши, которые формируются при ММ, активируют индуцируемый гипоксией фактор 1 альфа (HIF-1 α). Он запускает транскрипцию нескольких проангиогенных факторов, в том числе VEGF-A, как в миеломных, так и в стромальных клетках, с целью поддержания пролиферативной способности опухоли [42].

В настоящее время существует предположение о том, что изменение концентрации ЭТ-1, VEGF-A и Hcy зависит от полиморфизмов их генов [121].

Исследовав их, мы выявили статистически значимую разницу между группами по набору вариантов полиморфизма гена ЭТ-1 ($p = 0,041$). При этом гетерозиготный генотип встречался чаще на 21,4 % ($p < 0,05$) у

больных ММ.

Проанализировав частоту распространения каждого аллеля мы выявили значимое преобладание аллеля Asn в группе с ММ по сравнению с группой без неё ($p = 0,025$). Учитывая тот факт, что концентрация ЭТ-1 у пациентов с ММ достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе без неё, мы предположили, что это может быть ассоциировано с преобладанием аллеля Asn.

С целью проверки данной гипотезы нами была построена прогностическая модель, которая подтвердила связь генотипа AsnAsn с повышением концентрации ЭТ-1 в крови у больных ММ. Полученный результат согласуется с данными как зарубежных, так и отечественных исследователей [7, 63].

При аналогичном изучении вариантов полиморфизма C634G VEGFA, Ile22Met MTRR и Ala222Val MTHFR нам не удалось установить статистически значимых различий между группами, в связи с чем пришли к выводу о нецелесообразности представлять результаты анализа в работе.

Известно, что кроме маркеров функциональной активности эндотелия неоспоримое значение в развитии сердечно-сосудистой патологии имеют дислипидемии. Существует гипотеза о том, что онкологический процесс может быть триггером развития атеросклероза на фоне формирования воспалительной реакции эндотелия, связанной с его повреждением противоопухолевыми препаратами [28]. Для многих типов опухолевых клеток характерна повышенная потребность в липидах для пролиферации и выживания [48, 178]. Некоторые из них с этой целью используют как липогенные, так и липолитические пути [8, 178, 179].

По этой причине нами был изучен липидный профиль больных ММ и обнаружен более низкий уровень концентрации ОХ и ХС-ЛПВП, по сравнению с группой без ММ: на 16,67 % ($p < 0,001$) и 9,52 % ($p = 0,007$), соответственно. Тогда как содержание ХС- ЛПОНП, напротив, было больше на 25,53 % ($p < 0,001$) в группе с ММ. Но следует отметить, что показатели липидного профиля не превышали целевые уровни, соответствующие сердечно-сосудистому риску пациентов. Полученные данные соответствуют

результатам исследования Musolino и соавторов [28, 177].

Таким образом, сочетание снижения концентрации ОХ, ХС-ЛПВП, повышения ХС-ЛПОНП, повышения концентрации наиболее изученных биомаркеров повреждения эндотелия (ЭТ-1, Hcy и VEGF-A) у больных ММ подтверждают гипотезу о том, что сам патологический процесс при ММ вносит существенный вклад в развитие ЭД. Важно отметить, что дополнительным фактором в её формировании является носительство генотипа AsnAsn полиморфизма Lys198Asn ЭТ-1 rs5370.

В результате исследования микроциркуляторного русла выявили снижение изучаемых показателей в обеих группах, но более выраженное у пациентов с ММ. Величина среднего арифметического значения показателя микроциркуляции была на 50,98 % меньше в группе больных ММ ($p < 0,001$). Также у них наблюдался более низкий (на 19,05 %) коэффициент вариации колебаний кровотока относительно группы без ММ ($p < 0,001$). В группе с ММ значения амплитуды колебания кровотока, обусловленные нейрогенным, эндотелиальным и миогенным механизмами регуляции сосудистого тонуса (Ан, Аэ и Ам) были ниже, чем в группе В на 12 % ($p < 0,001$), 26,09 % ($p < 0,001$) и 20 % ($p < 0,001$), соответственно. Такие изменения свидетельствуют о гипоперфузии тканей, обусловленной высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и VEGF-A при ММ, которые снижают тонус сосудов микроциркуляторного русла и повышают их проницаемость [51, 258, 270].

Таким образом, до начала противоопухолевой терапии у пациентов с ММ наблюдаются высокие концентрации биомаркеров функциональной активности эндотелия и гипоперфузия тканей. Такое сочетание может быть обусловлено преобладанием вазорелаксации над вазоконстрикцией за счёт высокой концентрации VEGF-A и провоспалительных цитокинов [120].

С целью изучения влияния противоопухолевой терапии по схеме VCD на функциональную активность эндотелия и прогрессирование ЭД нами были исследованы вышеописанные параметры после 3 и 6 курсов терапии.

Проведенный анализ показал, что как в группе А1, так и в группе А2

на каждом визите отмечалось статистически значимое снижение концентрации ЭТ-1 в крови ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с редукцией опухолевой массы и соответствует данным, опубликованным Maffei и соавторами [182]. Но следует отметить, что после назначения эналаприла мы наблюдали уменьшение концентрации ЭТ-1 на 37,62% ($p < 0,001$) относительно визита 2, тогда как в группе А2 - только на 6,2% ($p < 0,001$). Разница между группами на визите 3 была статистически значима ($p < 0,001$). Этот факт подтверждает существование эндотелио-протективного эффекта у иАПФ в отношении пациентов с ММ.

При аналогичном рассмотрении концентраций Hсу и VEGF-A в процессе противоопухолевой терапии внутри исследуемых групп было обнаружено статистически значимое их сокращение ($p < 0,001$). Так, концентрация VEGF-A в группе А1 к визиту 3 снизилась на 7,17 % ($p < 0,001$) относительно визита 2, а в группе А2- на 2,53 % ($p < 0,001$). Полученная тенденция может быть ассоциирована с воздействием эналаприла на эндотелий сосудов. Различие в содержании Hсу в обеих группах незначительное (в группе А1 к визиту 3 снизилось на 0,6 % ($p < 0,001$), а в группе А2 - на 0,73 % ($p < 0,001$)), в связи с чем интерпретация представляется крайне затруднительной. В совокупности данные изменения можно рассматривать как эффективность противоопухолевой терапии.

В настоящее время известно, что схемы противомиеломной терапии на основе ИП могут приводить к высвобождению в системный кровоток эндогенных липопротеидов из макрофагов. Подобный механизм может лежать в основе прямого проатерогенного действия ИП [26, 48]. При исследовании параметров липидного профиля у больных ММ в процессе терапии по схеме VCD нами было выявлено статистически значимое увеличение всех параметров после 3 курса терапии. Мы определили статистически значимые различия концентрации ХС-ЛПВП между группами на 3 визите ($p = 0,003$): в группе А2 (на 3,65 %) данная фракция была меньше, чем в группе А1. Значимые различия были выявлены и при оценке ХС-ЛПОНП на визите 3 ($p = 0,013$): в группе А2 их содержание было

на 1,64 % больше, чем в группе А1.

Повышение липидных фракций в процессе противоопухолевой терапии может быть следствием того, что ИП стимулируют выработку вторичного липидного мессенджера на поверхности клеток [220]. Кроме этого, в исследованиях Faggiano и Lupoli продемонстрировали проатерогенный эффект кортикостероидов, также входящих в схему лечения [90, 186]. Полученные нами результаты соответствует данным, опубликованным такими отечественными исследователями, как С.А. Карданова и С.Г. Владимирова [8, 26].

Таким же образом мы изучили влияние противоопухолевых препаратов на показатели, отражающие функциональное состояние микроциркуляторного русла. В результате этого выявили статистически значимое снижение среднего арифметического значения показателя микроциркуляции (М) на визите 2 относительно визита 1 в группе А ($p < 0,001$). После добавления к лечению эналаприла на визите 3 наблюдалось повышение данного показателя на 30,15 % относительно визита 2 ($p < 0,001$), в то время как в группе А2 он продолжил уменьшаться.

Также проанализировали изменения коэффициента вариации колебаний кровотока (Кv): на визите 2 наблюдалось его значимое сокращение ($p < 0,001$). При добавлении к терапии эналаприла появилась тенденция к его повышению ($p = 0,798$), тогда как в группе А2 он продолжил понижаться.

Амплитуда колебания кровотока, обусловленная нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса, сократилась после 3-х курсов противоопухолевой терапии. Однако при добавлении к лечению эналаприла Ам увеличился на 1,68 % относительно визита 2 ($p < 0,001$). В группе А2 показатель продолжил снижаться ($p < 0,001$).

Оценивая амплитуду колебания кровотока, обусловленную эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса, мы наблюдали её снижение на протяжении всего лечения, но на фоне терапии эналаприлом она достоверно увеличилась на 4,2 % относительно визита 2 (p

< 0,001).

После 6 курса противоопухолевой терапии мы отметили снижение миогенного механизма регуляции сосудистого тонуса в обеих группах относительно визита 2. Так, в группе А1 он сократился на 4% ($p < 0,001$), в группе А2 – на 6,3 % ($p < 0,001$). Назначение эналаприла не повлияло на данный параметр.

Итак, у больных ММ противоопухолевая терапия по схеме VCD приводит к статистически значимому снижению всех параметров ЛДФ за исключением миогенного тонуса. Вероятнее всего такие изменения связаны с повреждением митохондрий и/или эндоплазматического ретикулума и формированием окислительного стресса, который активирует ММП и приводит к ремоделированию сосудов. Это сопровождается выраженным повышением мышечного сопротивления прекапилляров, снижением нутритивного кровотока и снижением тонуса артериол, что обуславливает прогрессивное снижение перфузии тканей [9, 218]. Назначение эндотелио-протективной терапии приводило к статистически значимому приросту параметров ЛДФ, однако их нормализации не происходило.

В целях поиска оптимальных вариантов оценки и прогнозирования прогрессии ЭД мы выполнили корреляционный анализ взаимосвязи ЭТ-1 и показателей ЛДФ. В результате которого была определена прямая связь концентрации ЭТ-1 на визите 3 с показателем средней величины перфузии (М) на визите 2 в исследуемой группе ($r = 0,565$, $p = 0,006$). На основании этого средняя величина перфузии на визите 2 была определена как предиктор изменения концентрации ЭТ-1 на визите 3. Учитывая тот факт, что в нашей работе была найдена прямая связь генотипа AsnAsn полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» и концентрации ЭТ-1 на визитах 1 и 2 у больных ММ ($r = 0,323$, $p = 0,035$ и $r = 0,333$, $p = 0,029$, соответственно), он также был принят за предиктор.

На основании выявленных особенностей функционирования эндотелия у больных ММ нами была построена прогностическая модель с использованием вышеуказанных предикторов. Полученная модель

продемонстрировала заметную связь между изучаемыми показателями. Из неё следует, что к достоверному увеличению концентрации ЭТ-1 на визите 3 приводит увеличение средней величины перфузии (М) на визите 2 и вариант «AsnAsn» полиморфизма Lys198Asn ЭТ-1 rs5370. А в группе, в которой был назначен эндотелио-протективный препарат, напротив, наблюдается снижение концентрации ЭТ-1 после 6 курсов противоопухолевой терапии. Принимая во внимание прямую связь концентрации ЭТ-1 на визите 3 с показателем средней величины перфузии (М) на визите 2, данный показатель ЛДФ можно использовать для оценки и прогнозирования изменения концентрации ЭТ-1, являющегося биомаркером ЭД.

Таким образом, в результате данной работы мы пришли к выводу, что у больных ММ до начала противоопухолевой терапии уже имеется ЭД, характеризующаяся высокими концентрациями ЭТ-1 и VEGF-A, которые снижают тонус сосудов микроциркуляторного русла и повышают их проницаемость. Также на основании лабораторных данных и ЛДФ мы заключили, что противоопухолевая терапия по схеме VCD способствует прогрессированию ЭД, которое проявляется дополнительным угнетением функции эндотелия вследствие повреждения митохондрий и/или эндоплазматического ретикулума и формированием окислительного стресса. Последний активирует ММП и приводит к ремоделированию сосудов. К тому же в нашем исследовании подтвердился эндотелио-протективный эффект эналаприла, который выражался у пациентов с ММ в тенденции к повышению показателей микроциркуляции и в более выраженном снижении маркеров повреждения эндотелия.

В связи с тем, что нами был доказан негативный эффект патологического процесса ММ и противоопухолевой терапии по схеме VCD на эндотелий сосудов, мы предлагаем для ранней диагностики развития и/или прогрессирования эндотелиотоксичности оптимизировать алгоритм обследования пациентов, имеющих факторы, предрасполагающие к развитию сердечно-сосудистых осложнений. В обследование данной когорты пациентов рекомендуем включить прогностическую модель

концентрации ЭТ-1, основанную на генотипе полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» и средней величины перфузии ((М) ЛДФ). Преимуществом выполнения данных исследований является их экономическая доступность, воспроизводимость и прогностическая значимость. Эти качества способствуют ранней диагностики развития и/или прогрессирования ЭД, своевременному назначению эндотелио-протективной терапии и, как следствие, предотвращению развития сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии по схеме VCD.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска до начала противоопухолевой терапии выявлено нарушение функции сосудистого эндотелия, которое проявлялось достоверным повышением концентрации гомоцистеина на 366,83 % ($p < 0,001$), эндотелина-1 на 34,9 % ($p < 0,001$) и фактора роста эндотелия сосудов на 528,11 % ($p < 0,001$) и сочеталось с развитием гипоперфузии тканей по данным ЛДФ: величина коэффициента вариации колебаний кровотока, амплитуды колебания кровотока, обусловленной нейрогенным, эндотелиальным и миогенным механизмами регуляции сосудистого тонуса снизились на 19,05 % ($p < 0,001$), 12 % ($p < 0,001$), 26,09 % ($p < 0,001$) и 20 % ($p < 0,001$), соответственно.
2. У больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска наиболее значимая прямая корреляция выявлена между концентрацией эндотелина-1 и генетическим полиморфизмом «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» ($r_{xy} = 0,323$, $p = 0,035$), что подтверждает роль данного полиморфизма в патогенезе дисфункции эндотелия и развитии артериальной гипертензии у данных групп пациентов.
3. Прогностическими показателями, отражающими нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска в процессе противоопухолевой терапии являлись генотип AsnAsn полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» (t-статистика = 2,217, $p = 0,033$) и среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции ЛДФ, использование которого доступно для любого типа лечебно-профилактических учреждений практического здравоохранения.
4. У пациентов с множественной миеломой II A в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска применение

эналаприла в процессе противоопухолевой терапии сопровождалось снижением концентрации эндотелина-1 на 37,62 % ($p < 0,001$), систолического и диастолического артериального давления соответственно на 10,5 % ($p < 0,001$) и 10,6 % ($p < 0,001$), и повышением среднего арифметического значения показателя микроциркуляции, по данным ЛДФ, на 30,15% ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с множественной миеломой при назначении терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) необходимо контролировать артериальное давление после каждого цикла противоопухолевой терапии для своевременного назначения антигипертензивной терапии.
2. В алгоритм обследования больных множественной миеломой, которым показана противоопухолевая терапия по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), необходимо включать метод лазерной доплеровской флоуметрии (а именно, среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (M)), как доступный и легко воспроизводимый способ оценки функциональной активности эндотелия сосудов.
3. При повышении артериального давления у больных множественной миеломой в процессе противоопухолевой терапии рекомендуем назначать антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, которые обладают эндотелио-протективным эффектом в отношении данной категории больных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением представляется комплексное изучение отдаленных последствий воздействия противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортзомиб, циклофосфамид, дексаметазон) на функцию эндотелия сосудов. Не менее актуальным является исследование влияния противоопухолевого лечения больных множественной миеломой на миокард при помощи инструментальных методов диагностики. Также представляется интересным дальнейшее изучение влияния ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента не только на эндотелий сосудов, но и на функцию миокарда пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ-блокада	Атриовентрикулярная блокада
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
Ам	Амплитуда колебания кровотока, обусловленная миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса
Ан	Амплитуда колебания кровотока, обусловленная нейрогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса
АТФаза	Аденозинтрифосфатаза
Ауто-ГСК	Аутологичные гемопоэтические стволовые клетки
Ауто-ТГСК	Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АФК	Активные формы кислорода
Аэ	Амплитуда колебания кровотока, обусловленная эндотелиальным механизмом регуляции сосудистого тонуса
БАБ	β -адреноблокаторы
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВБП	Выживаемость без прогрессирования
ВКМ	Внеклеточный матрикс
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСА	Внутренняя сонная артерия
ГБ	Гипертоническая болезнь
ГК	Глюкокортикостероиды
ГР	Глюкокортикоидные рецепторы
ДАД	Диастолическое артериальное давление

ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
иАПФ	Ингибитор ангиотензин превращающего фермента
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	Индекс массы тела
ИП	Ингибитор протеасом
ИФА	Иммуноферментный анализ
КДО	Конечно-диастолический объем
КСО	Конечно-систолический объем
КТ	Компьютерная томография
ЛДФ	Лазерная доплеровская флоуметрия
ЛЖ	Левый желудочек
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеиды очень низкой плотности
МКБ-10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ММ	Множественная миелома
ММП	Матричные металлопротеиназы
НАД(Ф)Н	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НСА	Наружная сонная артерия
ОВ	Общая выживаемость
ОГП	Однонуклеотидный полиморфизм гена
ОХ	Общий холестерин
ОХЧР	Очень хорошая частичная ремиссия
ОШ	Отношение шансов
ПК	Плазматические клетки

ПОЛ	Перекисное окисление липидов
ППТ	Площадь поверхности тела
ПР	Полная ремиссия
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	Систолическое артериальное давление
СамГМУ	«Самарский государственный медицинский университет»
СЛЦ	Свободные легкие цепи
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ФВ	Фракция выброса
ФАГОУ ВО	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
ЦФ	Циклофосфамид
ЭД	Эндотелиальная дисфункция
ЭК	Эндотелиальные клетки
ЭКГ	Электрокардиография
ЭР	Эндоплазматический ретикулум
ЭТ	Эндотелин
ЭхоКГ	Эхокардиография
Akt1	Протеинкиназа В альфа
Ala	Аланин
ANT1	Адениннуклеотидтранслоказа типа 1
Asn	Аспарагин
C/G	Цитозин/гуанин
CD	Кластер дифференцировки
DVd	Даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон

eNOS	Эндотелиальная синтаза оксида азота
EVd	Элотузумаб, бортезомиб, дексаметазон
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
FISH	Флуоресцентная гибридизация in situ
FVd	Панобиностат, бортезомиб, дексаметазон
G / A	Гуанин/аденозин
Hcy	Гомоцистеин
IgA	Иммуноглобулин А
IgG	Иммуноглобулин G
Ile	Изолейцин
IP3 / PKC	Инозитол трифосфат/ протеинкиназа C
Kv	Амплитуда колебания кровотока
Lys	Лизин
M	Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции
MAPK	Митоген-активированная протеинкиназа
Met	Метионин
MTHFR	Метилтетра-гидрофолат-редуктаза
MTRR	Метионинсинтаза-редуктаза
NFAT	Ядерный фактор активированных Т-клеток
NF-κB	Ядерный фактор κB
NO	Оксид азота
Nrf-2-OH	Ядерный фактор транскрипции
PVd	Помалидомид, бортезомиб, дексаметазон
RANKL	Лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B

RD	Леналидомид, дексаметазон
RNS	Реактивные формы азота
SLAMF7	Антисигнальная лимфоцитарная активационная молекула F7
TD	Талидомид, дексаметазон
TNF- α	Фактор некроза опухоли α
VAD	Винкристин, доксорубицин, дексаметазон
Val	Валин
VCD	Бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон
Vd	Бортезомиб, дексаметазона
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов
VEGFR1	Рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1
VEGFR2	Рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2
VenVd	Венетоклакс, бортезомиб, дексаметазон
VRD	Бортезомиб, деналидомид, дексаметазон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алёхин, М. Н. Значение эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией / М. Н. Алёхин // Кардиология. – 2018. – № 58(1). – С. 90–100.
2. Анализ экспрессии генов VEGF-A/VEGFR1/VEGFR2 у пациентов с миелодиспластическим синдромом / Н. Н. Калитин, Г. А. Дудина, С. В. Семочкин [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 7. – С. 39–44.
3. Анализатор лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА ПФ». – Текст : электронный // ЛАЗМА Научно–производственное предприятие лазерной медицинской аппаратуры [сайт]. – URL: <http://www.lazma.ru/rus/catalog/prod.php?pid=35> (дата обращения: 10.04.2023).
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 37–86.
5. Буданова, Д. А. Оценка кардиотоксического эффекта химиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции: специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертации на соисканий ученой степени кандидата медицинских наук / Буданова Дарья Александровна. – Москва, 2021. – 158 с.
6. Взаимосвязь параметров функции сосудистого эндотелия с показателями субоптимального статуса здоровья и факторами сердечно-сосудистого риска / Е. Ю. Марутина, В. И. Купаев, П. А. Лебедев [и др.] // Кардиосоматика. – 2016. – Т. 7, № 3/4. – С. 86–90.
7. Взаимосвязь эндотелина-1 и полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 с клиническими исходами у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Э. В. Давыдчик, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура // Медицинские новости. – 2019. – № 6(297). – С. 56–60.
8. Владимирова, С. Г. Липидный обмен у больных онкогематологическими заболеваниями / С. Г. Владимирова, Л. Н. Тарасова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 116–120.

9. Власов, Т. Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т. Д. Власов, И. И. Нестерович, Д. А. Шиманьски // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27.
10. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции / В. В. Дрёмин, И. О. Козлов, Е. А. Жеребцов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 16(4). – С. 42–49.
11. Генетические маркеры сердечно-сосудистых факторов риска и артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории / Т. А. Мулерова, О. В. Груздева, В. Н. Максимов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21(3). – С. 267–275.
12. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты / В. В. Киреева, Н. В. Кох, Г.И. Лифшиц [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10(114). – С. 64–68.
13. Желобов, В. Г. Метаболическая дезорганизация и эндотелиальная дисфункция при множественной миеломе / В. Г. Желобов, А. В. Туев, Л. А. Некрутенко // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. XXVIII, № 6. – С. 90–94.
14. Котельников, Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика : монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель ; М-во здравоохранения Российской Федерации, ГБОУ ВПО «Самарский гос. мед. ун-т». – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 239 с.
15. Кузьмина, Т. П. особенности нарушений функции эндотелия и сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе полихимиотерапии и их коррекция эналаприлом : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кузьмина

- Татьяна Павловна. – Самара, 2020. – 24 с.
16. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью / А. В. Анисимова, А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – № 3(51). – С. 31–37.
 17. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – Москва : Медицина, 2005. – 256 с.
 18. Лебедева, А. Ю. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему / А. Ю. Лебедева, К. В. Михайлова // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 149–157.
 19. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А. В. Шабров, А. С. Галенко, Ю. П. Успенский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – № 20(2). – С. 202–209.
 20. Множественная миелома. Клинические рекомендации / Л. П. Менделеева, О. М. Вотякова, И. Г. Рехтина [и др.] // Современная Онкология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 6–28.
 21. Мулерова, Т. А. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев / Т. А. Мулерова, Д. П. Цыганкова, М. Ю. Огарков // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18(2). – С. 190–197.
 22. Мурзина, Г.Р. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных множественной миеломой : специальность 14.00.29 «Гематология и переливание крови» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мурзина Гульнара Рафайловна ; Башкир. гос. мед. ун-т. – Уфа, 2006. – 22 с.
 23. Наглядная медицинская статистика : [учебное пособие для вузов] / Авива Петри, Кэролайн Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 214 с. : ил.
 24. Наумова, К. В. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных хроническим миелолейкозом : специальность 14.01.04 «Внутренние

- болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Наумова Ксения Викторовна. – Самара, 2019. – 166 с.
25. Национальные проекты «Здравоохранение» и «Демография» // Министерство здравоохранения Российской Федерации [официальный сайт]. – URL: https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektz_dravooхранenie. – Дата публикации: 13 февраля 2023.
26. Общесоматический статус и липидный профиль пациентов с множественной миеломой: динамика и взаимосвязь на фоне бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии / С. А. Карданова, Д. А. Буданова, Ш. М. Муртузалиев [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 5. – С. 13–20.
27. Основы доказательной медицины : [перевод с английского] / Триша Гринхальх ; под ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова, В. П. Леонова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 330 с. : ил.
28. Парфенова, Н. С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов / Н. С. Парфенова // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 23–36.
29. Пилиева, Н. Г. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике микроциркуляторных нарушений при внебольничных пневмониях и их коррекция / Н. Г. Пилиева, Н. М. Бурдули. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий [электронное периодическое издание]. – 2016. – № 2. – URL: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2016-2/2-14.pdf> (дата обращения: 10.05.2023).
30. Предиктивно-превентивная и персонифицированная медицина как новая отрасль здравоохранения и ее перспективы / Х. М. Галимзянов, Н. Н. Тризно, Ю. М. Лопухин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 64–70.
31. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». – Текст : электронный // Гарант.ру. Информационно–правовой портал [сайт]. – URL:

<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/>. – Дата публикации:
25 мая 2018.

32. Пузырев, В. П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В. П. Пузырев, О. А. Макеева, М. В. Голубенко // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 479–491.
33. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4–11.
34. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) / Т. Н. Marwick, Т. С. Gillebert, G. Aurigemma [и др.] ; под ред. А.Б. Хадзеговой, С.Т. Мацкеплишвили ; пер. с англ. П.В. Крикунова // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 6–28.
35. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине / А. В. Шабров, А. Г. Апресян, А. Л. Добкес [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 7–23.
36. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой / И. Л. Давыдкин, Е. В. Мордвинова, Т. П. Кузьмина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S4. – С. 65–70.
37. Самолюк, М. О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. О. Самолюк, Н. Ю. Григорьева // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3S. – С. 4–9.
38. Слепухина, А. А. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети / А. А. Слепухина, Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 10. – С. 78–85.

39. Современное представление о системе микроциркуляции и клинико-гемодинамические варианты ее нарушений у больных гипертонической болезнью / О. С. Малышева, К. С. Шуленин, Д. В. Черкашин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 3(51). – С. 191–194.
40. Степанов, В. А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонафицированная медицина / В. А. Степанов // Acta naturae. – 2010. – Т. 2, № 4(7). – С. 18–34.
41. Чернявина, А. И. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии / А. И. Чернявина, М. В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 43–50.
42. Экспрессия мРНК генов факторов роста семейства VEGF и их рецепторов у больных множественной миеломой: сопоставление с цитологическими характеристиками костного мозга / И. В. Буравцова, Н. Н. Калитин, Ю. А. Саблина [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 17–24.
43. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano , P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2017. – Vol. 19(1). – P. 9–42.
44. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon, T. López-Fernández, L. S. Couch [et al.] // Eur. Heart J. – 2022. – Nov. 1, vol. 43(41). – P. 4229–4361.
45. 3D Raman imaging of systemic endothelial dysfunction in the murine model of metastatic breast cancer / M. Z. Pacia, E. Buczek, A. Blazejczyk [et al.] // Anal. Bioanal. Chem. – 2016. – Vol. 408(13). – P. 3381–3387.

46. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic–analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9859). – P. 2224–2260.
47. A critical link between free radicals, matrix remodeling and degenerative disease / S. Kar, S. Subbaram, P. M. Carrico [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 174. – P. 299–306.
48. A metabolic switch in proteasome inhibitor-resistant multiple myeloma ensures higher mitochondrial metabolism, protein folding and sphingomyelin synthesis / L. Besse, A. Besse, M. Mendez-Lopez [et al.] // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104(9). – P. e415–e419.
49. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura [et al.] // *Nature*. – 1988. – Mar. 31, vol. 332(6163). – P. 411–415.
50. A phase 3 study of venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma / S. Kumar, S. J. Harrison, M. Cavo [et al.]. – Text : electronic // *Clinical Lymphoma, Myeloma Leukemia*. – 2019. – Vol. 19, issue 10, supplement, E31. – URL: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(19\)31433-8/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(19)31433-8/fulltext) (date of access: 09.05.2023).
51. A target–mediated model to describe the pharmacokinetics and hemodynamic effects of recombinant human vascular endothelial growth factor in humans / S. M. Eppler, D. L. Combs, T. D. Henry [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72(1). – P. 20–32.
52. Acrolein Can Cause Cardiovascular Disease: A Review / R. J. Henning, G. T. Johnson, J. P. Coyle [et al.] // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2017. – Jul., vol. 17(3). – P. 227–236.
53. Acrolein inhalation prevents vascular endothelial growth factor-induced mobilization of Flk-1+/Sca-1+ cells in mice / L. A. Wheat, P. Haberzettl, J. Hellmann [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Jul., vol. 31(7). – P. 1598–1606.

54. Age demographics of subjects enrolled in interventional phase 3 multiple myeloma clinical trials / A. Borad, H. Saeed, M. Toscani [et al.] // *J. Oncol. Pharm. Pract.* – 2020. – Sep., vol. 26(6). – P. 1475–1481.
55. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells / P. J. Hohensinner, C. Kaun, E. Buchberger [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell. Res.* – 2016. – Vol. 1863(2). – P. 360–367.
56. Agmon Nardi, I. Cardiovascular Risk in Cancer Survivors / I. Agmon Nardi, Z. Iakobishvili. – Text : electronic // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2018. – Apr. 28, vol. 20(6). – 47. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705862/> (date of access: 09.05.2023).
57. Aguirre Palma, L. M. Angiogenic factors in chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Where do we stand? / L. M. Aguirre Palma, I. Gehrke, K. A. Kreuzer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2015. – Vol. 93(3). – P. 225–236.
58. Angiotensin-converting enzyme inhibition alters nitric oxide and superoxide release in normotensive and hypertensive rats / G. Wiemer, W. Linz, S. Hatric [et al.] // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30. – P. 1183–1190.
59. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study / G. B. Mancini, G. C. Henry, C. Macaya [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 258–265.
60. Arterial Hypertension Is Characterized by Imbalance of Pro-Angiogenic versus Anti-Angiogenic Factors / N. Marek-Trzonkowska, A. Kwieczyńska, M. Reiwergostomska [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(5). – e0126190. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951297/> (date of access: 09.05.2023).
61. Association between hepatitis B virus infection and risk of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, O. Bai, C. Liu [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2016. – Mar., vol. 46(3). – P. 307–314.
62. Association between Lys198Asn polymorphism of endothelin-1 gene and ischemic stroke: A meta-analysis / G. Nepal, R. Ojha, H. P. Dulal [et al.]. – Text :

- electronic // *Brain Behav.* – 2019. – Oct., vol. 9(10). – e01424. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566901/> (date of access: 09.05.2023).
63. Association of +138I/D and Lys198Asn Polymorphisms in the Endothelin-1 Gene with Early Onset of Coronary Artery Disease among the Chinese Han Population / G. Tu, Z. Fang, Y. Zhao [et al.]. – Text : electronic // *Med. Sci Monit.* – 2020. – Jun. 5, vol. 26. – e921542. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499477/> (date of access: 09.05.2023).
 64. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population / Z. Fang, M. Li, Z. Ma [et al.] // *Genetics and Molecular Research.* – 2017. – Vol. 16(3). – P. 1–7.
 65. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41(1). – P. 163–167.
 66. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies / R. D. Parrondo, S. Ailawadhi, T. Sher [et al.] // *JCO Oncology Practice.* – 2020. – Vol. 16(2). – P. 56–66.
 67. Barton, M. The discovery of endothelium–dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte / M. Barton // *Pharmacol. Res.* – 2011. – Vol. 63. – P. 455–462.
 68. Belo, V. A. Matrix Metalloproteinase 2 as a Potential Mediator of Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Chronic Vascular Remodeling in Hypertension / V. A. Belo, D. A. Guimarães, M. M. Castro // *J. Vasc. Res.* – 2015. – Vol. 52. – P. 221–231.
 69. Biphasic regulation of leukocyte superoxide generation by nitric oxide and peroxynitrite / C. Lee, K. Miura, X. Liu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 38965–38972.
 70. Blueberry Anthocyanins-Enriched Extracts Attenuate Cyclophosphamide-Induced Cardiac Injury / Y. Liu, D. Tan, L. Shi [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2015. – Jul. 2, vol. 10(7). – e0127813. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26133371/> (date of access: 09.05.2023).
 71. Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma / J. Corre, K. Mahtouk, M. Attal [et al.] // *Leukemia.* – 2007. – May, vol. 21(5). –

- P. 1079–1088.
72. Bortezomib and heart failure: case-report and review of the French Pharmacovigilance database / B. Honton, F. Despas, N. Dumonteil [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 28(3). – P. 349–352.
 73. Bortezomib increases osteoblast activity in myeloma patients irrespective of response to treatment / U. Heider, M. Kaiser, C. Muller [et al.] // *European Journal of Haematology.* – 2006. – Vol. 77, n 3. – P. 233–238.
 74. Bortezomib potentially inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition / D. Tamura, T. Arao, K. Tanaka [et al.] // *Cancer Science.* – 2010. – Vol. 101, n 6. – P. 1403–1408.
 75. Bortezomib reduces serum dickkopf-1 and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand concentrations and normalises indices of bone remodelling in patients with relapsed multiple myeloma / E. Terpos, D. J. Heath, A. Rahemtulla [et al.] // *British Journal of Haematology.* – 2006. – Vol. 135, n 5. – P. 688–692.
 76. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma / S. Jagannath, B. G. Durie, J. Wolf [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129. – P. 776–783.
 77. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial / B. G. Durie, A. Hoering, M. H. Abidi [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 519–527.
 78. Bortezomib-based Chemotherapy for Multiple Myeloma Patients Without Comorbid Cardiovascular Disease Shows No Cardiotoxicity / S. B. Heitner, J. Minnier, A. Naher [et al.] // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2018. – Dec., vol. 18(12). – P. 796–802.
 79. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment / B.A. Zannetti, E. Zamagni, M. Santostefano [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2015. – Vol. 90, n 7. – P. 647–652.
 80. Bortezomib-containing regimens are effective in multiple myeloma – results of a

- non-interventional phase IV study / W. Knauf, C. Tapprich, R. Schlag [et al.] // *Oncol. Res. Treat.* – 2015. – Vol. 38, n 4. – P. 167–173
81. Brock, N. Effect of a cyclic nitrogen mustard-phosphamidester on experimentally induced tumors in rats; chemotherapeutic effect and pharmacological properties of B518 ASTA [German] / N. Brock, H. Wilmanns // *Dtsch Med. Wochenschr.* – 1985. – Mar. 21, vol. 83. – P. 453–458.
82. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies / G. K. LeMasters, A. M. Genaidy, P. Succop [et al.] // *J. Occup. Environ. Med.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1189–1202.
83. Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib / S. Atrash, A. Tullos, S. Panozzo [et al.]. – Text : electronic // *Blood Cancer J.* – 2015. – Jan.16, vol. 5(1). – e272. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25594159/> (date of access: 09.05.2023).
84. Cardiotoxicities of modern treatments in breast cancer / S. Dent, C. Melloni, J. Ivars [et al.]. – Text : electronic // *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 21(7). – 34. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203459/> (date of access: 09.05.2023).
85. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M. S. Ewer, S. M. Ewer // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12(9). – P. 547–558.
86. Cardiotoxicity risk with bortezomib versus lenalidomide for treatment of multiple myeloma: a propensity matched study of 1,790 patients / J. C. Reneau, D. Asante, H. van Houten [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2017. – Vol. 92(2). – P. E15–E17.
87. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients / M. B. Heckmann, S. Doroudgar, H. A. Katus [et al.] // *Journal of Thoracic Disease.* – 2018. – Vol. 10(S35). – P. S4296–S4305.
88. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: A review / W. Li, D. Garcia, R. F. Cornell [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 980–988.
89. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study / S. H. Armenian, L. Xu, B. Ky [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1122–1130.

90. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission / A. Faggiano, R. Pivonello, S. Spiezia [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2527–2533.
91. Cardiovascular-specific mortality among multiple myeloma patients: a population-based study / X. Yin, F. Fan, B. Zhang [et al.]. – Text : electronic // *Ther. Adv. Hematol.* – 2022. – Mar. 31, vol. 13. – 20406207221086755. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387110/> (date of access: 09.05.2023).
92. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial / M. A. Dimopoulos, H. Goldschmidt, R. Niesvizky [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Oct., Vol. 18(10). – P. 1327–1337.
93. Carfilzomib-induced endothelial dysfunction, recovery of proteasome activity, and prediction of cardiovascular complications: a prospective study / E. Kastritis, A. Laina, G. Georgiopoulos [et al.] // *Leukemia.* – 2021. – May, vol. 35(5). – P. 1418–1427.
94. Castaneda, O. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review / O. Castaneda, R. Baz // *Acta Med. Acad.* – 2019. – Apr., vol. 48(1). – P. 57–67.
95. Castro, M. M. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations / M. M. Castro, J. E. Tanus-Santos // *Curr. Drug Targets.* – 2013. – Vol 14(3). – P. 335–343.
96. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance / J. Kim, H. Kim, H. Roh [et al.] // *Archives of Pharmacal Research.* – 2018. – Vol. 41(4). – P. 372–383.
97. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells / A. J. Donato, R. G. Morgan, A. E. Walker [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2015. – Vol. 89(Pt B). – P. 122–135.
98. Chapter 8. Vasoactivators and Placental Vasoactivity. – Text : electronic // *Vascular Biology of the placenta* / Y. Wang, S. Zhao. – San Rafael (CA) : Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. – URL:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53257/> (date of access: 09.05.2023).
99. Chronic oral exposure to the aldehyde pollutant acrolein induces dilated cardiomyopathy / M. A. Ismahil, T. Hamid, P. Haberzettl [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Nov., vol. 301(5). – P. H2050–H2060.
 100. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension / E. Gkaliagkousi, E. Gavriilaki, A. Triantafyllou [et al.]. – Text : electronic // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17(11). – 85. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371063/> (date of access: 09.05.2023).
 101. Comorbidities in multiple myeloma and implications on survival: A population-based study / I. S. Sverrisdóttir, S. Rögnvaldsson, S. Thorsteinsdóttir [et al.] // *European Journal of Haematology.* – 2021. – Vol. 106(6). – P. 774–782.
 102. Comorbidity characteristics of multiple myeloma patients diagnosed in Finland 2005-2016 / I. Toppila, K. Kysenius, T. Miettinen [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2022. – Vol. 101(11). – P. 2485–2495.
 103. Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review / K. A. Teles, P. Medeiros-Souza, F. A. C. Lima [et al.] // *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* – 2017. – Vol. 57. – P. 596–604.
 104. Cyclophosphamide leads to persistent deficits in physical performance and in vivo mitochondria function in a mouse model of chemotherapy late effects / M. L. Crouch, G. Knowels, R. Stuppard [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2017. – Jul. 10, vol. 12(7). – e0181086. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700655/> (date of access: 09.05.2023).
 105. Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity with a prolonged clinical course diagnosed on an endomyocardial biopsy / S. Kusumoto, H. Kawano, T. Hayashi [et al.] // *Internal Medicine.* – 2013. – Vol. 52. – P. 2311–2315.
 106. DuBois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. DuBois, E. F. DuBois // *Arch. Int. Med.* – 1916. – Vol. 17. – P. 863–871.
 107. Effect of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor on left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension / R. Lacchini, M. R. Luizon, S. Gasparini [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113(3). – P. 491–

- 496.
108. Effect of prolonged treatment with phosphodiesterase-5-inhibitors on endothelial dysfunction in vascular diseases and vascular risk conditions: A systematic review analysis and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials / S. D'Andrea, A. Barbonetti, A. Martorella [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 73(2). – e13296. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30471172/> (date of access: 09.05.2023).
 109. Effects of endothelin's on collagen turnover in cardiac fibroblasts / E. Guarda, L. C. Katwa, P. R. Myers [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1993. – Dec., vol. 27(12). – P. 2130–2134.
 110. Effects of Endothelin-1 On Intracellular Tetrahydrobiopterin Levels in Vascular Tissue / R. Cerrato, M. Crabtree, C. Antoniades [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2018. – Jun., vol. 52(3). – P. 163–169.
 111. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE) / E. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 919–925.
 112. Effects of Ramipril on Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Hypertensive Children on Maintenance Hemodialysis: the SEARCH Randomized Placebo-Controlled Trial / A. M. Ateya, I. El. Hakim, S. M. Shahin [et al.] // *Hypertension.* 2022. – Vol. 79(8). – P. 1856–1865.
 113. Effects of the proteasome inhibitor PS-341 on apoptosis and angiogenesis in orthotopic human pancreatic tumor xenografts / S. T. Nawrocki, C. J. Bruns, M. T. Harbison [et al.] // *Molecular Cancer Therapeutics.* – 2002. – Vol. 1, n 14. – P. 1243–1253.
 114. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (MM): four-year update of CASTOR / K. Weisel, P. Sonneveld, M. V. Mateos [et al.]. – Text : electronic // *J. Clinical Oncology.* – 2019. – Vol. 37(15 suppl). – 8040. – URL: <https://www.researchgate.net/>

[publication/339890634](#) (date of access: 09.05.2023).

115. Elevated homocysteine concentrations decrease the antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients / X. Qin, Y. Li, N. Sun [et al.] // *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – Vol. 37. – P. 166–172.
116. Emadi, A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary / A. Emadi, R. J. Jones, R. A. Brodsky // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2009. – Nov., vol. 6(11). – P. 638–647.
117. Endothelial dysfunction and vascular disease / P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, E. H. Tang [et al.] // *Acta Physiol.* – 2009. – Vol. 196. – P. 193–222.
118. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / J. Deanfield, A. Donald, C. Ferri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Jan., vol. 23(1). – P. 7–17.
119. Endothelial Function in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) May Reflect the Clinical Outcome / A. Doroszko, E. Niedzielska, M. Jakubowski [et al.]. – Text : electronic // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Nov. 11. – 2018. – 7918091. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534565/> (date of access: 09.05.2023).
120. Endothelin / A. P. Davenport, K. A. Hyndman, N. Dhaun [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2016. – Apr., vol. 68(2). – P. 357–418.
121. Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension / A. Barath, E. Endreffy, C. Bereczki [et al.] // *Acta Physiologica Hungarica.* – 2007. – Vol. 94(1–2). – P. 49–66.
122. Endothelin-1 gene LYS198ASN polymorphism and blood pressure reactivity / P. Barbeau, F. A. Treiber, H. Snieder [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42(4). – P. 494–499.
123. Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix

- metalloproteinase activation, and myocardial remodeling in rats / D. B. Murray, J. D. Gardner, G. L. Brower [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Nov., vol. 287(5). – P. H2295–H2299.
124. *Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma* / S. A. Padala, A. Barsouk, A. Barsouk [et al.]. – Text : electronic // *Med. Sci (Basel)*. – 2021. – Jan. 20, vol. 9(1). – 3. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498356/> (date of access: 09.05.2023).
125. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104.
126. ET (Endothelin)-1 and Ischemic Heart Disease: A Mendelian Randomization Study / C. M. Schooling, H. Kodali, S. Li [et al.]. – Text : electronic // *Circ. Genom. Precis Med.* – 2018. – Mar., vol. 11(3). – e002026. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555672/> (date of access: 09.05.2023).
127. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project / L. M. Morton, S. L. Slager, J. R. Cerhan [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 2014. – Aug., vol. 2014(48). – P. 130–144.
128. Evaluation of Laser-Doppler-Fluxmetry for the diagnosis of microcirculatory disorders / C. Mrowietz, R. P. Franke, G. Pindur [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2019. – Vol. 71(2). – P. 129–135
129. Evaluation of the Lys198Asn and -134delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene / C. Tanaka, K. Kamide, S. Takiuchi [et al.] // *Hypertension Research*. – 2005. – Vol. 27(5). – P. 367–371.
130. Evidence on the causal link between homocysteine and hypertension from a meta-analysis of 40 173 individuals implementing Mendelian randomization / L. Fu, Y. N. Li, D. Luo [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2019. – Dec., vol. 21(12). – P. 1879–1894.
131. Exercise attenuates dexamethasone-induced hypertension through an improvement of baroreflex activity independently of the renin–angiotensin system

- / P. B. Constantino, T. J. Dionisio, F. Duchatsch [et al.] // *Steroids*. – 2017. – Vol. 128. – P. 147–154.
132. Exercise training attenuates dexamethasone-induced hypertension by improving autonomic balance to the heart, sympathetic vascular modulation and skeletal muscle microcirculation / N. A. Herrera, I. Jesus, A. L. Shinohara [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Oct., vol. 34(10). – P. 1967–1976.
133. Fernández-Hernando, C. MicroRNAs in endothelial cell homeostasis and vascular disease / C. Fernández-Hernando, Y. Suárez // *Curr. Opin. Hematol.* – 2018. – May, vol. 25(3). – P. 227–236.
134. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. LeCouter // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 669–676.
135. Fler, R. Toxicity, interstrand cross-links and DNA fragmentation induced by ‘activated’ cyclophosphamide in yeast / R. Fler, M. Brendel // *Chem. Biol. Interact.* – 1981. – Vol. 37. – P. 123–140
136. Front-line Transplantation Program with Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Combination as Induction and Consolidation Followed by Lenalidomide Maintenance in Patients with Multiple Myeloma: A Phase II Study by the Intergroupe Francophone Du Myélome / M. Roussel, V. Lauwers-Cances, N. Robillard [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, n 25. – P. 2712–2717.
137. Gehring, U. Glucocorticoid action on hybrid clones derived from cultured myeloma and lymphoma cell lines / U. Gehring, B. Mohit, G. M. Tomkins // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 1972. – Vol. 69(11). – P. 3124–3127.
138. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe pre-eclampsia / I. Banyasz, S. Szabo, G. Bokodi [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 12(4). – P. 233–236
139. Genomic Complexity of multiple myeloma and its clinical implications / S. Manier, K. Z. Salem, J. Park [et al.] // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017. – Vol. 14(2). – P. 100–113.
140. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* 2018. – Vol. 68. – P. 394–424.

141. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209–249.
142. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P. S. Rahko, L. A. Blauwet [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2018. – Oct. 1. – P. 1–64.
143. Gupta, A. Bortezomib-induced congestive cardiac failure in a patient with multiple myeloma / A. Gupta, A. Pandey, S. Sethi // *Cardiovasc Toxicol.* – 2012. – Vol. 12(2). – P. 184–187.
144. H₂S generation by cbs, cse, and 3mst gene therapy improves ex vivo renovascular relaxation in hyperhomocysteinemia / U. Sen, P. B. Sathnur, S. Kundu [et al.] // *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* – 2012. – Vol. 303(1). – P. 41–51.
145. Hasinoff, B. B. Molecular Mechanisms of the Cardiotoxicity of the Proteasomal-Targeted Drugs Bortezomib and Carfilzomib / B. B. Hasinoff, D. Patel, X. Wu // *Cardiovasc Toxicol.* – 2017. – Jul., vol. 17(3). – P. 237–250.
146. Hepatitis B seropositivity and risk of developing multiple myeloma or Hodgkin lymphoma: A meta-analysis of observational studies / S. Dalia, K. Dunker, L. Sokol [et al.] // *Leuk Res.* – 2015. – Dec., vol. 39(12). – P. 1325–1333.
147. Hepatitis C virus infection and risk of multiple myeloma: Evidence from a meta-analysis based on 17 case-control studies / Y. Li, Y. Li, L. Zhang [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2017. – Dec., vol. 24(12). – P. 1151–1159.
148. High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status / L. Hao, J. Ma, J. Zhu [et al.] // *J. Nutr.* – 2007. – Feb., vol. 137(2). – P. 407–413.
149. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension / U. Sen, P. K. Mishra, N. Tyagi [et al.] // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2010. – Jul., vol. 57(2-3). – P. 49–58.
150. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? / R. Marcucci, I. Betti, E. Cecchi [et al.] // *Am.*

- Heart J. – 2004. – Sep., vol. 148(3). – P. 456–461.
151. Immunomodulatory drug- and proteasome inhibitor-backbone regimens in the treatment of relapsed multiple myeloma: an evidence-based review / L. Sanchez, K. Barley, J. Richter [et al.] // *Expert. Rev. Hematol.* – 2020. – Sep., vol. 13(9). – P. 943–958.
152. Immunosuppressive effect of cyclophosphamide on white blood cells and lymphocyte subpopulations from peripheral blood of Balb/c mice / X. H. Huyan, Y. P. Lin, T. Gao [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2011. – Sep., vol. 11(9). – P. 1293–1297.
153. Impact of Novel Therapies on Multiple Myeloma Survival– Current and Future Outcomes / A. Drawid, S. Kaura, D. Kiely [et al.]. – Text : electronic // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* – 2015. – Vol. 15(3). – e63. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/282290197> (date of access: 09.05.2023).
154. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma / H. Ludwig, B. G. Durie, P. McCarthy [et al.] // *Blood.* – 2012. – Mar. 29, vol. 119(13). – P. 3003–3015.
155. In reply to Schäfer et al: new evidence on the role of endothelin-1 axis as a potential therapeutic target in multiple myeloma / A. Russignan, C. Spina, N. Tamassia [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2019. – Mar., vol. 184(6). – P. 1052–1055.
156. Incidence and risk of cardiac events in patients with previously treated multiple myeloma versus matched patients without multiple myeloma: an observational, retrospective, cohort study / K. D. Kistler, J. Kalman, G. Sahni [et al.] // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* – 2017. – Vol. 17. – P. 89–96.
157. INSIGHT MM: a large, global, prospective, non-interventional, real-world study of patients with multiple myeloma / C. Costello, F. E. Davies, G. Cook [et al.] // *Future Oncol.* – 2019. – Vol. 15(13). – P. 1411–1428.
158. Insights into human genetic variation and population history from 929 diverse genomes / A. Bergström, S. A. McCarthy, R. Hui [et al.]. – Text : electronic

- // Science. – 2020. – Vol. 367(6484). – eaay5012. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193295/> (date of access: 09.05.2023).
159. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: Experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies / D. Siegel, T. Martin, A. Nooka [et al.] // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98. – P. 1753–1761.
 160. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar, B. Paiva, K. C. Anderson [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. e328–e346.
 161. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders / J. Hillengass, S. Usmani, S. V. Rajkumar [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Jun., vol. 20(6). – P. e302–e312.
 162. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation / A. Palumbo, S. V. Rajkumar, J. F. San Miguel [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Feb 20, vol. 32, n 6. – P. 587–600.
 163. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) / M. V. Mateos, S. Kumar, M. A. Dimopoulos [et al.]. – Text : electronic // *Blood Cancer J.* – 2020. – Oct. 16, vol. 10(10). – 102. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33067414/> (date of access: 09.05.2023).
 164. Jain, A. Evolving Role of Daratumumab: From Backbencher to Frontline Agent / A. Jain, K. Ramasamy // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2020. – Sep., vol. 20(9). – P. 572–587.
 165. Khan, I. A. Role of endothelin-1 in acute myocardial infarction / I. A. Khan // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 1474–1476
 166. Khuder, S. A. Meta-analyses of multiple myeloma and farming / S. A. Khuder, A. B. Mutgi // *Am. J. Ind. Med.* – 1997. – Vol. 32. – P. 510–516.
 167. Kim, Y. R. The Protective Effects of the VEGF -2578C>A and -1154G>A Polymorphisms Against Hypertension Susceptibility / Y. R. Kim, S. H. Hong //

- Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2015. – Sep., vol. 19(9). – P. 476–480.
168. Kohlhaas, M. Mitochondrial energetics and calcium coupling in the heart / M. Kohlhaas, A. G. Nickel, C. Maack // J. Physiol. – 2017. – Jun. 15, vol. 595(12). – P. 3753–3763.
169. Konradi, A. O. Current knowledge in hypertension genetics: mosaic theory, candidate genes and genome-wide association studies / A. O. Konradi // Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). – 2020. – Vol. 26(5). – P. 490–500.
170. Kumar, S. The multiple myelomas—current concepts in cytogenetic classification and therapy / S. Kumar, S. V. Rajkumar // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 15. – P. 409–421.
171. Kunacheewa, C. New Drugs in Multiple Myeloma / C. Kunacheewa, R. Z. Orłowski // Annu Rev. Med. – 2019. – Jan. 27, vol. 70. – P. 521–547.
172. Kyle, R. A. Henry Bence Jones—physician, chemist, scientist and biographer: a man for all seasons / R. A. Kyle // Br. J. Haematol. – 2001. – Oct., vol. 115(1). – P. 13–18.
173. Kyle, R. A. History of multiple myeloma / R. A. Kyle, D. P. Steensma // Recent Results Cancer Res. – 2011. – Vol. 183. – P. 3–23.
174. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma / M. Attal, V. Lauwers-Cances, C. Hulin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Apr. 6, vol. 376(14). – P. 1311–1320.
175. Lim, U. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / U. Lim, P. A. Cassano // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 156. – P. 1105–1113.
176. Lipid metabolism in cancer: A systematic review / W. Khan, D. Augustine, R. S. Rao [et al.]. – Text : electronic // J. Carcinog. – 2021. – May 6, vol. 20. – 4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321955/> (date of access: 09.05.2023).
177. Lipid profile in hematologic neoplasms / C. Musolino, L. Calabro, G. Bellomo [et al.] // Recenti. Prog. Med. – 2002. – Vol. 93(5). – P. 298–301.
178. Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids / N. Zaidi, L. Lupien, N. B. Kuemmerle [et al.] // Prog. Lipid.

- Res. – 2013. – Oct., vol. 52(4). – P. 585–589.
179. Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation / N. B. Kuemmerle, E. Rysman, P. S. Lombardo [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2011. – Mar., vol. 10(3). – P. 427–436.
 180. Lowering homocysteine with B vitamins has no effect on blood pressure in older adults / J. A. McMahon, C. M. Skeaff, S. M. Williams [et al.] // *J. Nutr.* – 2007. – May, vol. 137(5). – P. 1183–1187.
 181. Luft, F. C. Geneticism of essential hypertension / F. C. Luft // *Hypertension.* – 2004. – Jun., vol. 43(6). – P. 1155–1159.
 182. Macitentan, a double antagonist of endothelin receptors, efficiently impairs migration and microenvironmental survival signals in chronic lymphocytic leukemia / R. Maffei, S. Fiorcari, T. Vaisitti [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(52). – P. 90013–90027.
 183. MacLeod, C. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? / C. MacLeod, P. W. F. Hadoke, M. Nixon. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22(14). – 7622. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299240/> (date of access: 09.05.2023).
 184. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2020. – Feb., vol. 31(2). – P. 171–190.
 185. Mantero, F. Glucocorticoid-dependent hypertension / F. Mantero, M. Boscaro // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 1992. – Vol. 43. – P. 409–413.
 186. Markers of atherosclerosis in patients with Cushing’s syndrome: A meta-analysis of literature studies / R. Lupoli, P. Ambrosino, A. Tortora [et al.] // *Ann. Med.* – 2017. – Vol. 49. – P. 206–216.
 187. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling / Q. Chen, M. Jin, F. Yang [et al.]. – Text : electronic // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – 928315. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23840100/> (date of access: 09.05.2023).
 188. Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from

- 1990 to 2019 / L. Zhou, Q. Yu, G. Wei [et al.]. – Text : electronic // BMC Cancer. – 2021. – May 25, vol. 21(1). – 606. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34034700/> (date of access: 09.05.2023).
189. Mechanisms of Fatal Cardiotoxicity following High-Dose Cyclophosphamide Therapy and a Method for Its Prevention / T. Nishikawa, E. Miyahara, K. Kurauchi [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Jun. 26, vol. 10(6). – e0131394. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114497/> (date of access: 09.05.2023).
190. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis / E. Szegezdi, S. E. Logue, A. M. Gorman [et al.] // EMBO Rep. – 2006. – Sep., vol. 7(9). – P. 880–885.
191. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2011. – Vol. 18(6). – P. 775–789.
192. Mikhael, J. Management of Carfilzomib-Associated Cardiac Adverse Events. Clinical lymphoma during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma / J. Mikhael // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37. – P. 1946–1955.
193. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure / G. Santulli, W. Xie, S. R. Reiken [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 2015. – Sep. 8, vol. 112(36). – P. 11389–11394.
194. Mittler, R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance / R. Mittler // Trends Plant. Sci. – 2002. – Sep., vol. 7(9). – P. 405–410.
195. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision / A. Iqbal, M. K. Iqbal, S. Sharma [et al.] // Life Sci. – 2019. – Feb. 1, vol. 218. – P. 112–131.
196. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101- Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity / E. Pituskin, J. R. Mackey, S. Koshman [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 35. – P. 870–877.
197. Multiple myeloma / S. K. Kumar, V. Rajkumar, R. A. Kyle [et al.]. – Text :

- electronic // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2017. – Jul. 20, vol. 3. – 17046. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726797/> (date of access: 09.05.2023).
198. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium / L. H. Schinasi, E. E. Brown, N. J. Camp [et al.] // Br. J. Haematol. – 2016. – Oct., vol. 175(1). – P. 87–101.
199. Multiple Myeloma Cells Alter Adipogenesis, Increase Senescence- Related and Inflammatory Gene Transcript Expression, and Alter Metabolism in Preadipocytes / H. Fairfield, S. Costa, C. Falank [et al.]. – Text : electronic // Front. Oncol. – 2021. – Vol. 10. – 584683. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33680918/> (date of access: 09.05.2023).
200. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature / D. D. Alexander, P. J. Mink, H. O. Adami [et al.] // Int. J. Cancer. – 2007. – Vol. 120(suppl 12). – P. 40–61.
201. Munzel, T. Are ACE Inhibitors a “Magic Bullet” Against Oxidative Stress? / T. Munzel, J. F. Keaney // Circulation. – 2001. – Vol. 104(13). – P. 1571–1574.
202. Nucleic Acid Delivery for Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases / D. Deshpande, D. R. Janero, V. Segura-Ibarra [et al.] // Methodist Debaquey Cardiovasc J. – 2016. – Sep., vol. 12(3). – P. 134–140.
203. Oparil, S. Pathogenesis of Hypertension / S. Oparil, M. A. Zaman, D. A. Calhoun // Annals of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 139(9). – P. 761–776.
204. Padmanabhan, S. Recent Findings in the Genetics of Blood Pressure: How to Apply in Practice or Is a Moonshot Required? / S. Padmanabhan, A. Aman, A. F. Dominiczak. – Text : electronic // Curr. Hypertens Rep. – 2018. – Jun. 7, vol. 20(6). – 54. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881931/> (date of access: 09.05.2023).
205. Page, A. V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases / A. V. Page, W. C. Liles // Virulence. – 2013. – Aug. 15, vol. 4(6). – P. 507–516.
206. Patel, M. B. Distribution and interrelationship of ubiquitin proteasome

- pathway component activities and ubiquitin pools in various porcine tissues / M. B. Patel, M. Majetschak // *Physiol. Res.* – 2007. – Vol. 56. – P. 341–350.
207. Peripheral Artery Disease and Stroke / C. Zito, R. Manganaro, S. Carerj [et al.] // *J. Cardiovasc. Echogr.* – 2020. – Apr., vol. 30(Suppl 1). – P. S17–S25.
208. Perrotta, C. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? / C. Perrotta, A. Staines, P. Cocco. – Text : electronic // *J. Occup. Med. Toxicol.* – 2008. – Vol. 3. – 27. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19014617/> (date of access: 09.05.2023).
209. Phase I/II study of bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone treatment for relapsed and refractory multiple myeloma / Y. Mori, I. Choi, G. Yoshimoto [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2020. – Vol. 111, n 5. – P. 673–680.
210. Plasma homocysteine levels in Taiwanese vegetarians are higher than those of omnivores / C. J. Hung, P. C. Huang, S. C. Lu [et al.] // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132. – P. 152e–158e.
211. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial / P. G. Richardson, A. Oriol, M. Beksac [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Jun., vol. 20(6). – P. 781–794.
212. Ponticelli, C. Does cyclophosphamide still play a role in glomerular diseases? / C. Ponticelli, R. Escoli, G. Moroni // *Autoimmun. Rev.* – 2018. – Vol. 17. – P. 1022–1027.
213. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications / P. Poredos, A. V. Poredos, I. Gregoric // *Angiology.* – 2021. – Aug., vol. 72(7). – P. 604–615.
214. Predictors of early mortality in multiple myeloma: Results from the Australian and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry (MRDR) / Z. McQuilten, C. Wellard, E. Moore [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2022. – Vol. 198(5). – P. 830–837.
215. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib. A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension / S. Bringhen,

- A. Milan, M. D. Agostino [et al.] // *J. Intern. Med.* 2019. – Vol. 286. – P. 63–74.
216. Prognostic Potential of Heart Rate and Hypertension in Multiple Myeloma Patients / J. Wang, M. Tang, Y. Long [et al.]. – Text : electronic // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Sep. 27, vol. 8. – 681484. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34646869/> (date of access: 09.05.2023).
217. Promiscuous mutations activate the noncanonical NFkappaB pathway in multiple myeloma / J. J. Keats, R. Fonseca, M. Chesi [et al.] // *Cancer Cell.* – 2007. – Vol. 12(2). – P. 131–144.
218. Proteasomal Inhibition Promotes ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) and ABCG1 Expression and Cholesterol Efflux from Macrophages In Vitro and In Vivo / M. Ogura, M. Ayaori, Y. Terao [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2011. – Vol. 31(9). – P. 1980–1987.
219. Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model / R. LeBlanc, L. P. Catley, T. Hideshima [et al.] // *Cancer Research.* – 2002. – Vol. 62, n 17. – P. 4996–5000.
220. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management / P. Wu, O. Oren, M. A. Gertz [et al.]. – Text : electronic // *Curr. Oncol. Rep.* – 2020. – Jun. 8, vol. 22(7). – 66. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32514632/> (date of access: 09.05.2023).
221. Protective Effect of Kolaviron on Cyclophosphamide-Induced Cardiac Toxicity in Rats / J. G. Omole, O. A. Ayoka, Q. K. Alabi [et al.]. – Text : electronic // *J. Evid. Based Integr. Med.* – 2018. – Jan.-Dec., vol. 23. – 2156587218757649. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468886/> (date of access: 09.05.2023).
222. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma current treatment algorithms / S. V. Rajkumar, Shaji Kumar. – Text : electronic // *Blood Cancer Journal.* – 2020. – Vol. 10, n. 94. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41408-020-00359-2> (date of access: 09.05.2023).
223. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: Every year a new standard? / S. V. Rajkumar // *Hematol. Oncol.* – 2019. – Jun., Vol. 37, Suppl 1(Suppl 1). – P. 62–65.

224. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM / A. Jakubowiak, M. Offidani, B. Pegourie [et al.] // *Blood*. – 2016. – Jun. 9, vol. 127(23). – P. 2833–2840.
225. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol. 16(3). – P. 233–270
226. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma / M. G. Fradley, J. D. Groarke, J. Laubach [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2018. – Vol. 180. – P. 271–275.
227. Regulation of Cardiac Sarco (endo) plasmic Reticulum Calcium-ATPases (SERCA2a) in Response to Exercise / N. C. Hamm, A. N. Stammers, S. E. Susser [et al.] // *Regulation of Ca²⁺-ATPases, V-ATPases and F-ATPases*. – Springer, 2016. – P. 187–206.
228. Rhen, T. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs / T. Rhen, J. A. Cidlowski // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Oct. 20, vol. 353(16). – P. 1711–1723.
229. Risk and Response-Adapted Treatment in Multiple Myeloma / T. Cazaubiel, O. Mulas, L. Montes [et al.]. – Text : electronic // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Nov. 24, vol. 12(12). – 3497. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255368/> (date of access: 09.05.2023).
230. Sandoo, A. A methodological approach to non-invasive assessments of vascular function and morphology / A. Sandoo, G. D. Kitas. – Text : electronic // *J. Vis. Exp.* – 2015. – Feb. 7, vol. (96). – 52339. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741637/> (date of access: 09.05.2023).
231. sCD146-a Novel Marker of Systemic Venous Congestion-Positively Correlates with Plasma Endothelin-1-Marker of Vasoconstriction and Inflammation-in Heart Failure / P. Colombo, M. Yuzefpolskaya, M. Nasiri [et al.]

- // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2018. – Vol. 37. – P. S233–S234.
232. Severe heart failure after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and review of the literature / M. Bockorny, S. Chakravarty, P. Schulman [et al.] // *Acta Haematol.* – 2012. – Vol. 128(4). – P. 244–247.
233. Sharma, S. Dexamethasone-induced apoptotic mechanisms in myeloma cells investigated by analysis of mutant glucocorticoid receptors / S. Sharma, A. Lichtenstein // *Blood*. – 2008. – Vol. 112(4). – P. 1338–1345.
234. Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension / F. Duchatsch, P. B. Constantino, N. A. Herrera [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2018. – Aug., vol. 12(8). – P. 605–613.
235. Smiljic, S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction / S. Smiljic // *Medicina (Kaunas)*. – 2017. – Vol. 53(5). – P. 295–302.
236. Stahn, C. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids / C. Stahn, F. Buttgerit // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 4(10). – P. 525–533.
237. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 18(12). – P. 1301–1310.
238. Strategies to Prevent Cardiotoxicity / J. Graffagnino, L. Kondapalli, G. Arora [et al.]. – Text : electronic // *Curr. Treat Options Oncol.* – 2020. – Apr. 8, vol. 21(4). – 32. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270293/> (date of access: 09.05.2023).
239. Subpressor doses of angiotensin II increase plasma F(2)-isoprostanes in rats / J. F. Reckelhoff, H. Zhang, K. Srivastava [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35. – P. 476–479.
240. Survival Trends in Young Patients with Multiple Myeloma: A Focus on Racial-Ethnic Minorities / S. Ailawadhi, A. G. Azzouqa, D. Hodge [et al.] // *Clin.*

- Lymphoma Myeloma Leuk. – 2019. – Vol. 19(10). – P. 619–623.
241. Systolic dysfunction associated with carfilzomib use in patients with multiple myeloma / T. Jain, H. Narayanasamy, J. Mikhael [et al.]. – Text : electronic // Blood Cancer J. – 2017. – Vol. 7. – 642. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234003/> (date of access: 09.05.2023).
242. Takkouche, B. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis / B. Takkouche, C. Regueira-Mendez, A. Montes-Martinez // Int. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 38. – P. 1512–1531.
243. Targeting lipid metabolism of cancer cells: A promising therapeutic strategy for cancer / Q. Liu, Q. Luo, A. Halim [et al.] // Cancer Letters. – 2017. – Vol. 401. – P. 39–45.
244. Thavendiranathan, P. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer / P. Thavendiranathan, K. Fung, G. M. Anderson // JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2(1). – P. 88–93.
245. The AP-1 transcription factor JunB is essential for multiple myeloma cell proliferation and drug resistance in the bone marrow microenvironment / F. Fan, M. H. Bashari, E. Morelli [et al.] // Leukemia. – 2017. – Vol. 31(7). – P. 1570–1581.
246. The cyclophosphamide metabolite, acrolein, induces cytoskeletal changes and oxidative stress in Sertoli cells / F. Liu, X.-L. Li, T. Lin [et al.] // Molecular biology reports. – 2012. – Vol. 39. – P. 493–500.
247. The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents / R. Chakraborty, E. Muchtar, S. Kumar [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2017. – Vol. 52. – P. 34–40.
248. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma / A. Brioli, L. Melchor, M. Cavo [et al.] // Br. J. Haematol. – 2014. – Vol. 165(4). – P. 441–454.
249. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001 / W. L. Hsu, D. L. Preston, M. Soda [et al.] // Radiat. Res. – 2013. – Mar., vol. 179(3). – P. 361–382.
250. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to

- physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry / H. Lenasi, N. Potocnik, N. Petrishchev [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2017. – Vol. 65(4). – P. 373–381.
251. The mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma / L. Moreno, C. Perez, A. Zabaleta [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3176–3187.
252. The progression from hypertension to congestive heart failure / D. Levy, M. G. Larson, R. S. Vasan [et al.] // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275(20). – P. 1557–1562.
253. The proteasome inhibitor bortezomib affects osteoblast differentiation in vitro and in vivo in multiple myeloma patients / N. Giuliani, F. Morandi, S. Tagliaferri [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 110, n 1. – P. 334–338.
254. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells / T. Hideshima, P. Richardson, D. Chauhan [et al.] // *Cancer Research.* – 2001. – Vol. 61, n 7. – P. 3071–3076.
255. The proteasome pathway is required for cytokine-induced endothelial-leukocyte adhesion molecule expression / M. A. Read, A. S. Neish, F. W. Luscinskas [et al.] // *Immunity.* – 1995. – Vol. 2. – P. 493–506.
256. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via Fc γ receptor-mediated cross-linking / M. B. Overdijk, J. H. Jansen, M. Nederend [et al.] // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 197. – P. 807–813.
257. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review / A. A. Kouadio, F. Jordana, N. J. Koffi [et al.] // *Arch Oral Biol.* – 2018. – Feb., vol. 86. – P. 58–71.
258. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis / T. D. Henry, B. H. Annex, G. R. McKendall [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Mar. 18, vol. 107(10). – P. 1359–1365.
259. TIMP3 is the primary TIMP to regulate agonist-induced vascular remodelling and hypertension / R. Basu, J. Lee, J. S. Morton [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – Vol. 98. – P. 360–371.

260. Unexpected cardiotoxicity in hematological bortezomib treated patients / O. Enrico, B. Gabriele, C. Nadia [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 138(3). – P. 396–397.
261. Updated analysis of Bellini, a phase 3 study of venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma / P. Moreau, S. J. Moreau, M. Cavo [et al.]. – Text : electronic // *Blood.* – 2019. – Vol. 134. – 1888. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/337901631> (date of access: 09.05.2023).
262. Uremic hyperhomocysteinemia: A randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events / A. C. Vianna, A. J. Mocelin, T. Matsuo [et al.] // *Hemodial. Int.* – 2007. – Vol. 11. – P. 210–216.
263. Uryga, A. K. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis / A. K. Uryga, M. R. Bennett // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594(8). – P. 2115–2124.
264. Van Putten, L. M. Cell-cycle specificity and therapeutic effectiveness of cytostatic agents / L. M. Van Putten, P. Lelieveld, L. K. Kram-Idsenga // *Cancer Chemother. Rep.* – 1972. – Dec., vol. 56(6). – P. 691–700.
265. Vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 C/G polymorphism is associated with essential hypertension in a population from Tehran of Iran / A. A. Hamedian, A. Esteghamati, S. Noshad [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39(5). – P. 6213–6218.
266. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection / M. Shahbazi, A. A. Fryer, V. Pravica [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13(1). – P. 260–264.
267. Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms and haplotypes in women with migraine / F. M. Goncalves, A. Martins-Oliveira, J. G. Speciali [et al.] // *DNA Cell. Biol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 357e–362e.
268. Vascular endothelial growth factor genotypes and haplotypes are associated with pre-eclampsia but not with gestational hypertension / V. C. Sandrim, A. C. Palei, R. C. Cavalli [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 15. –

- P. 115e–120e.
269. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression / C. S. Facemire, A. B. Nixon, R. Griffiths [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54(3). – P. 652–658.
270. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium / J. R. Horowitz, A. Rivard, R. van der Zee [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Nov., vol. 17(11). – P. 2793–2800.
271. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications / A. Harvey, A. C. Montezano, R. A. Lopes [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 659–668.
272. VEGF genetic polymorphisms affect the responsiveness to sildenafil in clinical and postoperative erectile dysfunction / R. Lacchini, J. J. Muniz, Y. T. Nobre [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2013. – Vol. 13(5). – P. 437–442.
273. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis / W. M. Howell, S. Ali, M. J. Rose-Zerilli [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 42. – P. 485e–490e.
274. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension / R. Palmirotta, P. Ferroni, G. Ludovici [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2010. – Sep., vol. 43(13-14). – P. 1090–1095.
275. Voortman, J. Severe reversible cardiac failure after bortezomib treatment combined with chemotherapy in a non-small cell lung cancer patient: a case report / J. Voortman, G. Giaccone. – Text : electronic // *BMC Cancer*. – 2006. – May 11, vol. 6. –129. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16689991/> (date of access: 09.05.2023).
276. Wang, J. Y. Cytotoxicity, DNA cross-linking, and DNA single-strand breaks induced by cyclophosphamide in a rat leukemia in vivo / J. Y. Wang, G. Prorok, W. P. Vaughan // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 31(5). – P. 381–386.
277. Widmer, R. J. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease / R. J. Widmer, A. Lerman // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2014. – Vol. 3. – P. 291–308.

278. Younce, C. W. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a / C. W. Younce, M. A. Burmeister, J. E. Ayala // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2013. – Mar., vol. 304(6). – P. C508–C518.
279. Zhang, L. Population-based meta-analysis of bortezomib exposure-response relationships in multiple myeloma patients / L. Zhang, D. E. Mager // *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* – 2020. – Vol. 47, n 1. – P. 77–90.
280. Zhu, H. Statistical methods for SNP heritability estimation and partition: A review / H. Zhu, X. Zhou // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2020. – Jun. 18, vol. 18. – P. 1557–1568.