



ИЗМЕНЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ II ПОКОЛЕНИЯ БОЗУТИНИБ

С.Г. Черенова¹, О.А. Рубаненко¹, А.О. Рубаненко¹, Т.А. Гриценко^{1, 2}, Е.Г. Ломаиа³,
А.Г. Туркина⁴, И.Л. Давыдкин^{1, 2}

¹Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

²НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, ул. К. Маркса, д. 165Б, г. Самара, 443086, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва, 125167, Россия

Резюме. Цель исследования: установить изменения концентрации маркеров дисфункции эндотелия и липидного спектра пациентов с хроническим миелолейкозом, получающих ингибитор тирозинкиназы II поколения бозутиниб. *Материал и методы.* Методом сплошной выборки в исследование включено 47 пациентов с диагнозом хронический миелолейкоз, хроническая фаза, которым показан перевод на II линию терапии. Оценивались показатели липидного спектра, а также уровень эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина методом иммуноферментного анализа. *Результаты.* Уровень С-реактивного белка не изменялся. У 8 (17,02%) пациентов выявлено увеличение уровня эндотелина-1 (17,23 (15,56;21,02) до терапии против 72,16 (67,35;80,83) пг/мл, $p < 0,001$), фактора роста эндотелия сосудов (88,81 (78,99;96,46) до терапии против 623,35 (612,56;650,36) пг/мл, $p < 0,001$) и гомоцистеина (186,64 (169,21;214,64) до терапии против 691,54 (650,65;740,36) нг/мл, $p < 0,001$) к 12 месяцу терапии бозутинибом. Через 12 месяцев выявлены корреляционные связи для ОХ с VEGF ($r_{xy} = 0,659$, $p < 0,001$), с ЭТ-1 ($r_{xy} = 0,423$, $p = 0,013$), с гомоцистеином ($r_{xy} = 0,553$, $p = 0,001$), также ХС ЛНП с VEGF ($r_{xy} = 0,396$, $p = 0,020$), с ЭТ-1 ($r_{xy} = 0,360$, $p = 0,036$), с гомоцистеином ($r_{xy} = 0,403$, $p = 0,018$). *Выводы.* Полученные данные показывают достоверное нарушение функции эндотелия у больных хроническим миелолейкозом, получающим ингибитор тирозинкиназы II поколения бозутиниб в дозе 500 мг, проявляющееся в увеличении уровня эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина, а также показателей липидного спектра к 12 месяцу лечения, что требует длительного наблюдения за пациентами с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у онкогематологических больных.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: хронический миелолейкоз / chronic myeloid leukemia / Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive [C04.557.337.428.511]; эндотелиальная дисфункция / endothelial dysfunction / Endothelium, Vascular [A07.231.114.311]; Endothelial Cells [A11.329.372]; бозутиниб / bosutinib / Protein Kinase Inhibitors [D27.505.519.625.700]; ингибиторы тирозинкиназы / tyrosine kinase inhibitors / Protein Kinase Inhibitors [D27.505.519.625.700]; эндотелин-1 / endothelin-1 / Endothelin-1 [D12.644.276.374.310]; фактор роста эндотелия сосудов / vascular endothelial growth factor / Vascular Endothelial Growth Factor A [D12.644.276.374.960.937.500]; гомоцистеин / homocysteine / Homocysteine [D12.125.072.435]; липидный спектр / lipid profile / Lipids [D10.570]; Lipoproteins [D10.532]; холестерин / cholesterol / Cholesterol [D04.210.500.221.800.800.200]; Cholesterol, LDL [D10.570.938.438]; сердечно-сосудистые заболевания / cardiovascular diseases / Cardiovascular Diseases [C14]; онкогематология / oncohematology / Hematologic Neoplasms [C04.557.337]; Medical Oncology [H02.403.540]; таргетная терапия / targeted therapy / Molecular Targeted Therapy [E02.319.077.500].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Черенова С.Г., Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Гриценко Т.А., Ломаиа Е.Г., Туркина А.Г., Давыдкин И.Л. Изменение лабораторных показателей эндотелиальной дисфункции и липидного спектра у пациентов с хроническим миелолейкозом, получающим лечение ингибитором тирозинкиназы II поколения бозутиниб. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):34-45. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.4>



CHANGES IN LABORATORY INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH THE SECOND-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITOR BOSUTINIB

Sabina G. Cherenova¹, Olesya A. Rubanenko¹, Anatoliy O. Rubanenko¹, Taras A. Gratsienko^{1,2}, El'za G. Lomaia³, Anna G. Turkina⁴, Igor' L. Davydkin^{1,2}

¹Samara State Medical University, Chapaevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia

²Research Institute of Hematology, Transfusiology, and Intensive Care, Samara State Medical University, K. Marksa St., 165B, Samara, 443086, Russia

³Almazov National Medical Research Center, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

⁴National Medical Research Center of Hematology, Novy Zykovsky Proezd, 4, Moscow, 125167, Russia

Abstract. *The purpose of the study.* To determine changes in the concentration of endothelial dysfunction markers and the lipid spectrum in patients with chronic myeloid leukemia who receive the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib. *Materials and methods.* Using a continuous sampling method, the study included 47 patients with a diagnosis of chronic myeloid leukemia, chronic phase, who were transferred to line II therapy. The lipid spectrum indicators, as well as the levels of endothelin-1, vascular endothelial growth factor, and homocysteine, were evaluated using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Results.* The level of C-reactive protein did not change. In 8 (17.02%) patients, an increase in the level of endothelin-1 was detected (17.23 (15.56;21.02) before therapy versus 72.16 (67.35;80.83) pg/ml, $p < 0.001$), vascular endothelial growth factor (88.81 (78.99;96.46) before therapy versus 623.35 (612.56;650.36) pg/ml, $p < 0.001$) and homocysteine (186.64 (169.21;214.64) before therapy versus 691.54 (650.65;740.36) ng/ml, $p < 0.001$) by month 12 of bosutinib therapy. After 12 months, correlations were found for OH with VEGF ($r_{xy} = 0.659$, $p < 0.001$), with ET-1 ($r_{xy} = 0.423$, $p = 0.013$), with homocysteine ($r_{xy} = 0.553$, $p = 0.001$), and LDL cholesterol with VEGF ($r_{xy} = 0.396$, $p = 0.020$), with ET-1 ($r_{xy} = 0.360$, $p = 0.036$), with homocysteine ($r_{xy} = 0.403$, $p = 0.018$). *Conclusions.* The obtained data show a significant endothelial dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia receiving the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib at a dose of 500 mg, manifested in an increase in the levels of endothelin-1, vascular endothelial growth factor, and homocysteine, as well as in the lipid spectrum indicators by the 12th month of treatment, which requires long-term monitoring of patients in order to prevent cardiovascular diseases in oncohematological patients.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Cherenova S.G., Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Gratsienko T.A., Lomaia E.G., Turkina A.G., Davydkin I.L. Changes in laboratory indicators of endothelial dysfunction and lipid spectrum in patients with chronic myeloid leukemia treated with the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):34–45. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.CLIN.4>

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря прогрессу в лечении онкологических заболеваний, достигнутому за последние десятилетия, появились значительные результаты в отношении продолжительности и качества жизни пациентов [1]. Однако, несмотря на успешные результаты в лечении основного заболевания, многие противораковые препараты обладают серьёзными побочными эффектами, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, такими как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, нарушения ритма, дисфункция левого желудочка. Например, современная терапия хронического миелолейкоза предполагает регулярный приём препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), которые, безусловно, снижают смертность, но в то же время длительный их приём осложняется возникающими в процессе лечения сосудистыми побочными эффектами [2, 3].

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – злокачественное заболевание кроветворных стволовых клеток, с заболеваемостью 1-2 случая на 100 тыс. взрослых [4]. Развитие происходит в результате транслокации, приводящей к укорочению 22-й хромосомы и слиянию генов ABL1 и BCR, кото-

рые кодируют белок BCR-ABL1, характеризующийся высокой активностью тирозинкиназы. Иматиниб был первым ИТК, его применение резко увеличило 5-летнюю общую выживаемость с 11% до 90% среди пациентов с ХМЛ с Филадельфийской хромосомой [5]. В настоящее время в клинической практике доступны шесть различных ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, понатиниб и асциминиб), каждый из которых обладает своими показаниями и профилем токсичности [6].

Безопасность терапии ХМЛ важна для больных, так как необходимо непрерывное лечение ИТК. Принимая во внимание факт того, что большинство побочных эффектов изначально возникают на ранней стадии лечения, всё же возможно проявление некоторых нежелательных явлений, включая клинически значимые сердечно-сосудистые и метаболические, спустя месяцы или даже годы после начала терапии [7, 8]. Медиана возраста больных ХМЛ в Российской Федерации составляет 50 лет. В этом возрасте у многих пациентов уже могут быть сопутствующие заболевания и факторы риска, которые увеличивают вероятность опосредованной токсичности ИТК при длительном лечении [9].

Дисфункция эндотелия и приводящий к ней окислительный стресс и воспаление лежит в основе формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы, оказывая влияние на изменения проницаемости сосудистой стенки для липопротеидов, а также способствуя активации молекул адгезии лейкоцитов и перемещению лейкоцитов к сосудистой стенке [10]. Дисбаланс, возникающий между вазодилататорами и вазоконстрикторами, вырабатываемыми эндотелием, а также снижение продукции оксида азота (NO) характерны для развития эндотелиальной дисфункции [11]. Доказанная связь между возникшим оксидативным стрессом, развившейся гипергликемией и повышением уровня воспалительных биомаркеров описана в ряде зарубежных и отечественных исследований [12]. В то же время повышенный уровень гомоцистеина признан независимым фактором риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [13]. Эндотелин-1 (ЭТ-1) на сегодняшний день признан одним из наиболее мощных сосудосуживающих медиаторов, производящим чрезвычайно сильное сокращение числа кровеносных сосудов млекопитающих *in vitro*, включая артерии и вены человека [14]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) ведёт к повышению проницаемости сосудистой стенки, что, в свою очередь, усугубляет гипоксию, опосредованно влияя на увеличение опухолевой массы. В связи с чем эндотелиальные клетки становятся более устойчивыми к ингибиторам ангиогенеза [15].

Однако проблема диагностики эндотелиальной дисфункции как предиктора развития сердечно-сосудистых заболеваний у онкогематологических больных остаётся недостаточно изученной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – установить изменения концентрации маркеров дисфункции эндотелия и липидного спектра пациентов с хроническим миелолейкозом, получающих ингибитор тирозинкиназы II поколения бозутиниб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учётом критериев включения и невключения, для участия в исследовании из 218 обследованных было отобрано 47 человек сопоставимых по клинко-демографическим данным, с диагнозом хронический миелолейкоз, хроническая фаза, подтверждённым молекулярно-цитогенетическим исследованием (FISH-методом), которым был рекомендован перевод на вторую линию терапии ИТК. Все пациенты находились на амбулаторном лечении в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ (г. Самара), ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава РФ (г. Москва) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург). Диагностика и интерпретация получен-

ных результатов проводилась на базе ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» МЗ РФ. В качестве препарата выбора всем был назначен ИТК второго поколения бозутиниб в суточной дозировке 500 мг.

Критерии включения: пациенты с хроническим миелолейкозом в хронической фазе до начала второй линии терапии ингибитором тирозинкиназы II поколения бозутинибом 500 мг в сутки в возрасте от 40 до 60 лет, подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии невключения: наличие в анамнезе перенесённого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сопутствующая патология: сахарный диабет I и II типа, хроническая болезнь почек, нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца (II-IV ФК), артериальная гипертензия 2 и 3 степени, ХСН II-IV ФК (NYHA), резистентность к препаратам ИТК, а также отказ от участия в исследовании.

Каждому пациенту был проведён анализ стандартных клинических параметров (пол, возраст на момент включения в исследование, индекс массы тела, факт табакокурения). Проводилась прицельная оценка лабораторных показателей, включающая оценку липидного профиля, уровней глюкозы, С-реактивного белка и фибриногена. В качестве лабораторных показателей, отражающих наличие эндотелиальной дисфункции, были исследованы параметры гомоцистеина, фактора роста эндотелия сосудов и эндотелин-1. Всем пациентам, также было проведено измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления в положениях стоя и сидя. Анализ перечисленных параметров проводился в соответствии с критериями ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронического миелолейкоза: до начала второй линии терапии ИТК, через 3, 6 и 12 месяцев.

Статистическая обработка полученных значений осуществлялась с применением программного пакета SPSS Statistics 25 PS for Windows 11 (IBM, USA). Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Колмогорова – Смирнова. Из-за распределения, отличного от нормального, показатели описывались медианой и квартилями (Me(Q1;Q3)). Для определения статистических различий для нескольких связанных групп использовался критерий Фридмана.

Категориальные показатели описаны абсолютными значениями и долями. Для определения различий качественных признаков в зависимости от количества наблюдений в ячейках таблицы с результирующими данными применялись разные методы: если их было 10 и более – критерий χ^2 Пирсо-

на, от 5 до 9 – поправка Йетса на непрерывность, менее 5 – точечный тест Фишера.

Для выявления корреляционной взаимосвязи показателей липидного спектра, воспалительных и факторов эндотелиальной дисфункции учитывался коэффициент корреляции Спирмена (r_{xy}). Оценка силы связи определялась по шкале Чеддока.

Статистически значимые различия отмечались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики вышеуказанной группы пациентов с хроническим миелолейкозом подробно представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study group of patients

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
Возраст на момент включения в исследование, лет	49,0 (46,5;53,0)	0,403
Мужчины/женщины	30 (63,8%) / 17 (36,2%)	0,528
Вес, кг	70,0 (68,0;75,0)	0,976
Рост, см	170,0 (166,0;175,0)	0,883
ИМТ, кг/м ²	24,5 (23,7;25,2)	0,932
Курение	5 (10,6%)	0,920
САД мм рт. ст. стоя		
До терапии	134,0 (127,25;136,0)	0,589
Через 3 месяца	131,5 (128,5;135,0)	
Через 6 месяцев	130,0 (130,0;134,0)	
Через 12 месяцев	130,0 (128,0;132,0)	
ДАД мм рт. ст. стоя		
До терапии	79,0 (75,0;84,75)	0,001 до 3 мес.: 0,430 до 6 мес.: 0,021 до 12 мес.: 0,220 3-6 мес.: <0,001 3-12 мес.: 0,020 6-12 мес.: 0,491
Через 3 месяца	80,0 (77,0;84,0)	
Через 6 месяцев	79,0 (75,0;81,0)	
Через 12 месяцев	78,0 (74,25;80,0)	
САД мм рт. ст. сидя		
До терапии	79,0 (75,0;84,75)	0,439
Через 3 месяца	80,0 (77,0;84,0)	
Через 6 месяцев	79,0 (75,0;81,0)	
Через 12 месяцев	78,0 (74,25;80,0)	
ДАД мм рт.ст. сидя		
До терапии	75,0 (71,0;81,0)	0,006 до 3 мес.: 0,207 до 6 мес.: 0,027 до 12 мес.: 0,036 3-6 мес.: 0,039 3-12 мес.: 0,048 6-12 мес.: 0,143
Через 3 месяца	75,0 (70,0;80,0)	
Через 6 месяцев	75,5 (70,0;78,0)	
Через 12 месяцев	72,5 (70,0;76,0)	
ЧСС		
До терапии	74,0 (70,25;76,75)	0,012 до 3 мес.: 0,041 до 6 мес.: 0,006 до 12 мес.: 0,114 3-6 мес.: 0,146 3-12 мес.: 0,636 6-12 мес.: 0,155
Через 3 месяца	75,0 (74,0;77,0)	
Через 6 месяцев	75,5 (74,0;78,0)	
Через 12 месяцев	75,0 (72,0;76,75)	
ГБ степени		
До терапии	1 степени - 12 (25,5%)	0,001 Для ГБ 1 степени: $p=0,009$ между визитами до терапии, через 3, 6 и 12 месяцев. Для ГБ 2 степени: $p=0,003$ между визитами до терапии, через 3, 6 и 12 месяцев
Через 3 месяца	1 степени - 12 (25,5%)	
Через 6 месяцев	1 степени - 12 (25,5%)	
Через 12 месяцев	1 степени - 7 (14,9%) 2 степени - 6 (12,8%)	
ИБС. ССН I ф.кл.		
До терапии	0 (0,00%)	0,112
Через 3 месяца	0 (0,00%)	
Через 6 месяцев	0 (0,00%)	
Через 12 месяцев	2 (5,88%)	

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
ХСН I ф.кл. (NYHA)		
До терапии	0 (0,00%)	0,112
Через 3 месяца	0 (0,00%)	
Через 6 месяцев	0 (0,00%)	
Через 12 месяцев	2 (5,88%)	

Примечание: p-значение - значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках.

Сокращения: ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление.

Оценка показателей систолического и диастолического артериального давления продемонстрировала статистически значимые отклонения в интервале между 3 и 6 месяцем наблюдения ($p < 0,001$) уровня диастолического артериального давления в положении стоя. Оценка данных по частоте сердечных сокращений статистически значимых различий в группе не показала. К 12 месяцу наблюдения зафиксирована прогрессия артериальной гипертензии до 2 степени у 6 (12,8%) пациентов из 12 (25,5%) на момент включения в исследование, а также развитие артериальной гипертензии 1 степени у 1 (2,13%) человека. Диагноз и степени артериальной гипертензии были установлены после проведения суточного мониторирования артериального давления у пациентов исследуемой группы с зафиксированными высокими показателями артериального давления. У 2 (4,25%) пациентов зарегистрировано развитие стабильной стенокардии напряжения I ФК согласно результатам опросника Роуза с последующим выполнением стресс-эхокардиографии и ХСН I ФК (NYHA) к 12 месяцу лечения бозутинибом.

Всем пациентам, включённым в исследование, проводили прицельный анализ лабораторных показателей, включающий показатели общего холестерина и липидного профиля, уровни глюкозы, С-реактивного белка и фибриногена. Данные лабораторных показателей представлены в таблице 2.

Анализируя полученные данные за весь период наблюдения можно сделать вывод, что уровень глюкозы, как и параметры липидного спектра, несмотря на выявленные статистически значимые увеличения к 6 месяцу (глюкоза ($p < 0,001$), общий холестерин ($p = 0,001$) и ЛПН ($p = 0,003$)), оставались в пределах референтных значений. Оценка уровня СРБ не показала статистически значимых различий. При оценке же показателей фибриногена выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) к 3 месяцу терапии, значения его также оставались в пределах референтных.

Всем исследуемым пациентам проводилась оценка маркеров повреждения эндотелия. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 2. Лабораторные показатели исследуемой группы пациентов

Table 2. Laboratory parameters of the study group of patients

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
ОХ, ммоль/л		
До терапии	4,9 (4,36;5,31)	0,001 до 3 мес.: 0,999 до 6 мес.: 0,446 до 12 мес.: <0,001 3-6 мес.: 0,999 3-12 мес.: 0,022 6-12 мес.: 0,184
Через 3 месяца	5,07 (4,37;5,36)	
Через 6 месяцев	5,04 (4,28;5,62)	
Через 12 месяцев	4,91 (4,2;5,46)	
ЛВП, ммоль/л		
До терапии	1,78 (1,56;2,06)	0,083
Через 3 месяца	1,73 (1,58;1,9)	
Через 6 месяцев	1,7 (1,47;1,89)	
Через 12 месяцев	1,66 (1,52;1,76)	
ЛНП, ммоль/л		
До терапии	2,31 (1,76;3,04)	0,004 до 3 мес.: 0,026 до 6 мес.: 0,003 до 12 мес.: 0,009 3-6 мес.: 0,005 3-12 мес.: 0,017 6-12 мес.: 0,933
Через 3 месяца	2,3 (1,7;2,89)	
Через 6 месяцев	2,32 (1,72;2,78)	
Через 12 месяцев	2,3 (1,72;2,58)	
ТГ, ммоль/л		
До терапии	1,49 (1,13;1,7)	0,089
Через 3 месяца	1,52 (1,35;1,71)	
Через 6 месяцев	1,58 (1,43;1,72)	
Через 12 месяцев	1,6 (1,37;1,7)	

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
Глюкоза, ммоль/л		
До терапии	4,98 (4,66;5,39)	<0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: 0,285 до 12 мес.: 0,636 3-6 мес.: 0,001 3-12 мес.: 0,008 6-12 мес.: 0,148
Через 3 месяца	4,79 (4,4;5,1)	
Через 6 месяцев	5,28 (5,02;5,46)	
Через 12 месяцев	5,14 (4,81;5,26)	
СРБ		
До терапии	1,02 (0,78;1,65)	0,491
Через 3 месяца	1,01 (0,68;1,44)	
Через 6 месяцев	1,31 (0,78;2,18)	
Через 12 месяцев	1,11 (0,83;2,02)	
Фибриноген		
До терапии	2,78 (2,6;3,22)	0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: 0,008 до 12 мес.: 0,076 3-6 мес.: 0,256 3-12 мес.: 0,125 6-12 мес.: 0,543
Через 3 месяца	2,5 (2,1;2,72)	
Через 6 месяцев	2,6 (2,16;2,92)	
Через 12 месяцев	2,68 (2,1;3,07)	

Примечание: p-значение - значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках.

Сокращения: ОХ - общий холестерин, ЛВП - липопротеиды высокой плотности, ЛНП - липопротеиды низкой плотности, ТГ - триглицериды, КА - коэффициент атерогенности, СРБ - С-реактивный белок.

Таблица 3. Данные показателей маркеров повреждения эндотелия у пациентов исследуемой группы

Table 3. Data on indicators of endothelial damage markers in patients of the study group

Признак	Исследуемые пациенты (n=47)	p-значение
VEGF, пг/мл (VEGF, pg/ml)		
До терапии (Before therapy)	88,81 (78,99;96,46)	<0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: <0,001 до 12 мес.: <0,001 3-6 мес.: <0,001 3-12 мес.: <0,001 6-12 мес.: <0,001
Через 3 месяца (After 3 months)	190,64 (182,65;201,5)	
Через 6 месяцев (After 6 months)	339,0 (328,1;350,75)	
Через 12 месяцев (After 12 months)	623,35 (612,56;650,36)	
ЭТ-1, пг/мл (Endothelin-1, pg/ml)		
До терапии (Before therapy)	17,23 (15,56;21,02)	<0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: <0,001 до 12 мес.: <0,001 3-6 мес.: <0,001 3-12 мес.: <0,001 6-12 мес.: <0,001
Через 3 месяца (After 3 months)	21,03 (17,21;28,31)	
Через 6 месяцев (After 6 months)	46,47 (43,16;55,26)	
Через 12 месяцев (After 12 months)	72,16 (67,35;80,83)	
Гомоцистеин, нг/мл (Homocysteine, ng/ml)		
До терапии (Before therapy)	186,64 (169,21;214,64)	<0,001 до 3 мес.: <0,001 до 6 мес.: <0,001 до 12 мес.: <0,001 3-6 мес.: <0,001 3-12 мес.: <0,001 6-12 мес.: <0,001
Через 3 месяца (After 3 months)	302,65 (269,12;359,89)	
Через 6 месяцев (After 6 months)	443,4 (407,43;492,24)	
Через 12 месяцев (After 12 months)	691,54 (650,65;740,36)	

Примечание: p-значение - значимость отличий в показателях между исследуемыми пациентами в контрольных точках.

Сокращения: VEGF - фактор роста эндотелия сосудов, ЭТ-1 - эндотелин-1.

Оценивая лабораторные показатели маркеров повреждения эндотелия пациентов исследуемой группы зарегистрированы статистически значимые ($p < 0,001$) увеличения уровня VEGF, ЭТ-1 и гомоцистеина в каждой из четырёх контрольных точках. Однако у 8/47 (17,02%) зарегистрированы увеличения данных показателей, которые следует расценивать как существенные изменения, отражающие дисфункцию эндотелия, что может в дальнейшем

являться предиктором развития эндотелиотоксичности. Также следует отметить, что увеличение уровня данных показателей отражает единство воспалительного процесса.

Корреляционный анализ был проведён с целью выявления взаимосвязей показателей липидного спектра и маркеров повреждения эндотелия, СРБ и фибриногена у больных ХМЛ, получающих терапию ИТК II поколения бозутинибом.

Нами был проведён корреляционный анализ показателей маркеров повреждения эндотелия и биомаркерами липидного профиля. На визите через 3 месяца терапии бозутинибом продемонстрирована взаимосвязь гомоцистеина и ОХ: $r_{xy}=0,381$ ($p=0,026$), т.е. чем выше показатели ОХ, тем выше уровень гомоцистеина, что говорит о прямой корреляции. На визите спустя 6 месяцев терапии ис-

следуемым препаратом представлена взаимосвязь ОХ и ЭТ-1: $r_{xy}=0,415$ ($p=0,015$), а также ОХ и фактора роста эндотелия сосудов: $r_{xy}=0,549$ ($p=0,001$), что говорит о прямой корреляции между повышением уровня общего холестерина, ЭТ-1 и VEGF. Результаты полученной оценки статистически значимых корреляций представлены на рисунках 1-3.

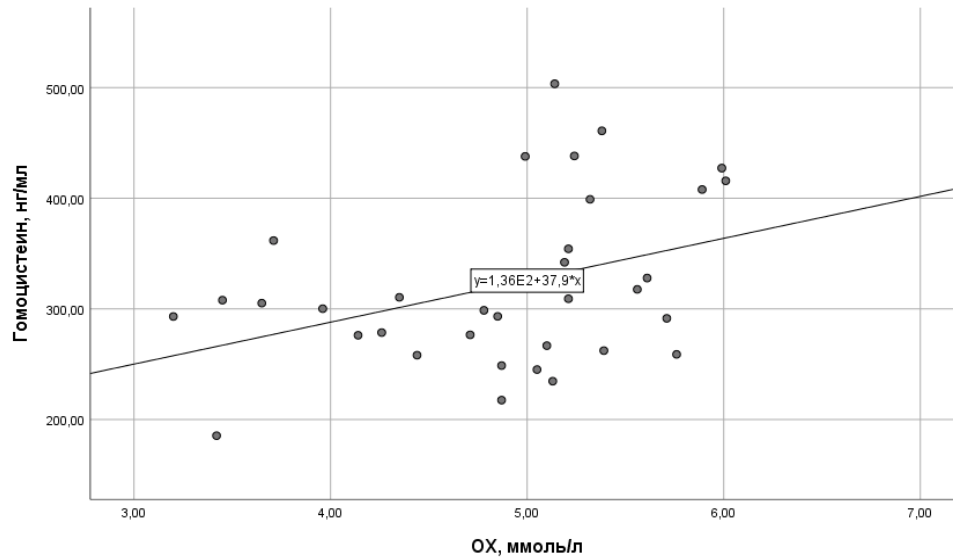


Рисунок 1. Корреляции общего холестерина и гомоцистеина через 3 месяца ($r_{xy}=0,381$, $p=0,026$)
Figure 1. Correlations of total cholesterol and homocysteine after 3 months ($r_{xy}=0,381$, $p=0,026$)

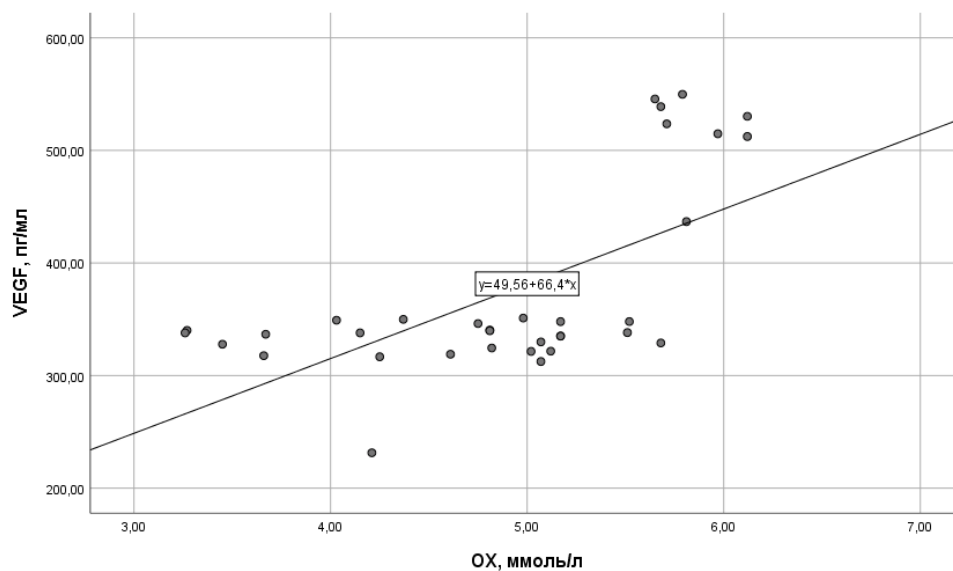


Рисунок 2. Корреляции общего холестерина и VEGF через 6 месяцев ($r_{xy}=0,549$, $p=0,001$)
Figure 2. Correlations of total cholesterol and VEGF after 6 months ($r_{xy}=0,549$, $p=0,001$)

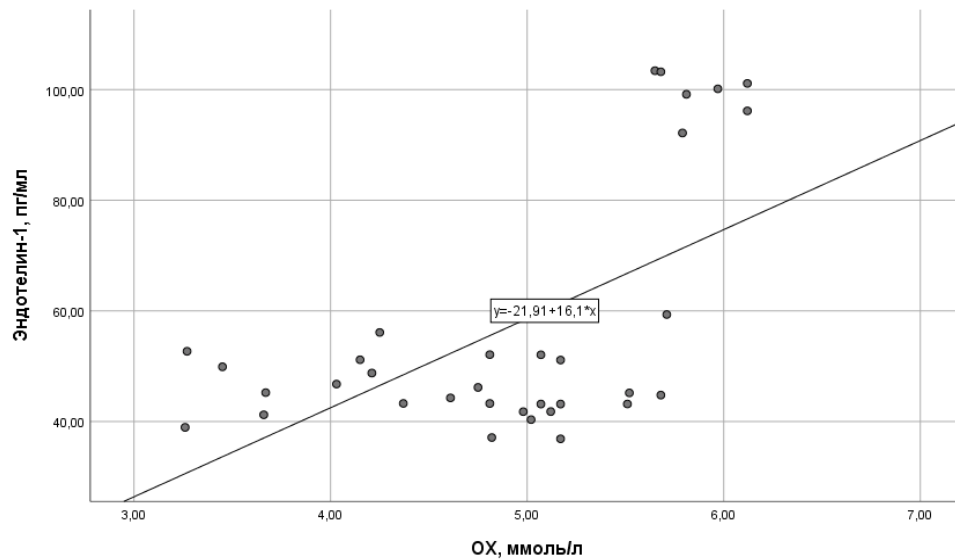


Рисунок 3. Корреляции общего холестерина и ЭТ-1 через 6 месяцев ($r_{xy}=0,415$, $p=0,015$)
Figure 3. Correlations of total cholesterol and ET-1 after 6 months ($r_{xy}=0.415$, $p=0.015$)

Таблица 4. Корреляции параметров функции эндотелия и липидного профиля через 12 месяцев
Table 4. Correlations of endothelial function parameters and lipid profile after 12 months

Параметр	ОХ, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	СРБ, г/л	Фибриноген, г/л
VEGF, пг/мл	$r_{xy}=0,659$ $p<0,001$	$r_{xy}=0,396$ $p=0,020$	$r_{xy}=-0,298$ $p=0,087$	$r_{xy}=0,015$ $p=0,933$
ЭТ-1, пг/мл	$r_{xy}=0,423$ $p=0,013$	$r_{xy}=0,360$ $p=0,036$	$r_{xy}=-0,194$ $p=0,272$	$r_{xy}=0,118$ $p=0,505$
Гомоцистеин, нг/мл	$r_{xy}=0,553$ $p=0,001$	$r_{xy}=0,403$ $p=0,018$	$r_{xy}=-0,182$ $p=0,303$	$r_{xy}=0,248$ $p=0,157$

Таким образом, через 12 месяцев для VEGF, ЭТ-1, гомоцистеина и ОХ, ХС ЛНП выявлены корреляции прямой связи. Не было выявлено статистически значимых различий при проведении корреляционного анализа СРБ и фибриногена с показателями эндотелиальной дисфункции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из малоизученных проблем при назначении терапии ИТК при ХМЛ, в частности при применении бозутиниба, является оценка риска эндотелиотоксичности. Для пациентов наиболее значительным является минимизация риска возникновения кардиоваскулярных осложнений, вызванных различными видами терапии. Для реализации этого необходимо уделять особое внимание раннему выявлению и оценке рисков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при назначении терапии ХМЛ [16].

Особый интерес для изучения представляют нарушения липидного профиля в сочетании с изменениями содержания маркеров повреждения сосудистого эндотелия у пациентов с ХМЛ и их взаимосвязь с развитием сердечно-сосудистых событий.

Возникновение ССЗ, вероятно, связаны с особенностями действия ИТК. Считается, что ингибирование различных мишеней ИТК способствует их различным профилям токсичности [17]. Каждый ИТК

ингибируют ряд киназ, но в различных значениях. Доказано, что по сравнению с большинством других ИТК, бозутиниб обладает более высоким ингибирующим действием в отношении киназ семейства Src. В то время как, например, нилотиниб является производным иматиниба и также ингибирует PDGFR и c-Kit, а понатиниб обладает более высоким ингибирующим действием в отношении PDGFR α , c-Kit и VEGFR-2 [18-20].

Диапазон вероятной сердечно-сосудистой и метаболической токсичности, связанной с терапией ИТК, колеблется от хронической до потенциально опасной для жизни патологии и включает артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, гиперлипидемию, гипергликемию, удлинённый интервал QT, тромбоз, окклюзионную болезнь периферических артерий [21]. Таким образом, при анализе полученных данных мы видим, что у 6 (12,8%) пациентов с ХМЛ в хронической фазе, получающих в качестве препарата выбора ИТК II поколения бозутиниб, к 12 месяцу терапии зафиксирована прогрессия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия 1 и 2 степени у 1 (2,13%) и 6 (12,8%) пациентов соответственно; стабильная стенокардия I ФК и ХСН I ФК (NYHA) у 2 (4,25%) пациентов, что требует проведения более длительного и тщательного мониторинга.

Анализируя показатели липидного спектра обследованных пациентов мы видим статистически значимое увеличение уровня общего холестерина ($p=0,001$), ЛПН ($p=0,003$) к 6 месяцу терапии, к этому же времени было выявлено статистически значимое увеличение уровня глюкозы ($p<0,001$). В то же время все полученные значения находились в пределах референтных и стабилизировались к 12 месяцу терапии. Оценка изменений уровня фибриногена показала статистически значимое увеличение ($p<0,001$) к 3 месяцу терапии, также сохраняя данный показатель в пределах допустимых значений. Полученные параметры сопоставимы с литературными данными по изучению таких ингибиторов тирозинкиназ II поколения, как нилотиниб и дазатиниб [22–25], что позволяет нам говорить о необходимости тщательного мониторинга лабораторных и инструментальных показателей пациентов с хроническим миелолейкозом на всём протяжении применения ИТК для своевременной коррекции сердечно-сосудистых осложнений при их развитии.

Артериальная гипертензия, являясь активатором окислительного стресса и сопровождаясь повреждением тканей, инициирует дисфункцию эндотелия. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, запускает дальнейший процесс, приводящий к изменению содержания вазоактивных веществ, воспалительным реакциям и ремоделированию сосудов, приводя к патологии органов-мишеней [26]. На сегодняшний день наиболее изученными эндотелиальными вазоактивными медиаторами являются ЭТ-1 и VEGF, прогностическая ценность которых подтверждена при заболеваниях крови [27]. Повышенный уровень гомоцистеина повышает количество активных форм кислорода, в следствие чего развивается окислительный стресс, способствующий развитию ССЗ [28, 29].

Оценка лабораторных показателей маркеров повреждения эндотелия у пациентов исследуемой группы показала статистически значимые ($p<0,001$) увеличения уровня VEGF, ЭТ-1 и гомоцистеина в каждой контрольной точке. Полученный зарегистрированный рост вышеперечисленных показателей у 8/47 (17,02%) пациентов свидетельствует о формировании дисфункции эндотелия. Следовательно, необходимо применение комплексного подхода к обследованию сопоставимых пациентов для своевременной коррекции развившихся осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Максимальный уровень VEGF, зарегистрированный у пациентов с ХМЛ ($1011,5\pm 789,09$ пг/мл), отражает максимальную ангиогенную активность этого заболевания, по данным исследования Chand R. и соавт. (2016). В тоже время снижение уровня VEGF в процессе терапии ($294,84\pm 401,17$ пг/мл, $p=0,037$)

демонстрирует важность ангиогенеза в патогенезе онкогематологических заболеваний [30]. Зафиксированная взаимосвязь между показателями липидного профиля и маркерами повреждения эндотелия демонстрирует единство воспалительного процесса, развивающегося в результате применения ряда препаратов ИТК. Нашими коллегами описана прямая зависимость развития эндотелиальной дисфункции и повышением уровней ЭТ-1 и гомоцистеина на фоне терапии ИТК дазатиниба и нилотиниба. Однако, учитывая относительно безопасный сердечно-сосудистый профиль бозутиниба и возможность его назначения пациентам с уже имеющимися ССЗ, а также уже имеющиеся данные о других ИТК, необходимо проводить оценку маркеров повреждения эндотелия всем пациентам, находящимся на терапии ИТК.

При выполнении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь уровней ОХ и маркеров повреждения эндотелия на каждом визите от умеренной до заметной силы по шкале Чеддока. Прямая корреляция исследуемых показателей свидетельствует о вероятном развитии дисфункции эндотелия у части исследуемой группы (15/47 (32,9%).

Полученные данные, являясь частью комплексного изучения эндотелиотоксичности у пациентов с подтверждённым диагнозом «хронический миелолейкоз» перед переходом и в процессе второй линии терапии ИТК препаратом бозутиниб в суточной дозировке 500 мг, показывают достоверное нарушение функции эндотелия, проявляющееся в увеличении уровня эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и гомоцистеина, а также показателей липидного спектра к 12 месяцу. Целесообразно продолжить дальнейшее наблюдение за целевой группой пациентов, что позволит разработать алгоритм для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у всех пациентов с ХМЛ как перед началом лечения, так и в процессе терапии ИТК, доступный для реальной клинической практики. Учитывая небольшой размер выборки, многомерный анализ проведён не был. Однако тщательный мониторинг и раннее распознавание НЯ во время лечения помогут снизить эндотелиотоксичность, а своевременная коррекция сердечно-сосудистых событий, развившихся в процессе терапии ИТК, сможет оптимизировать долгосрочные результаты у пациентов онкогематологического профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования у 8/47 (17,02%) пациентов с ХМЛ, получающих в качестве терапии ИТК II поколения бозутиниб, выявлено достоверное нарушение функции эндотелия, проявляющееся в увеличении уровня маркеров поврежде-

ния эндотелия, а также показателей липидного спектра к 12 месяцу лечения. Исследование показателей дисфункции эндотелия необходимо использовать как дополнительный критерий оценки риска развития

сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХМЛ, способствующий разработке профилактических мероприятий развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов целевой группы.

Литература [References]

- McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:63-75. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6711-0>
- Gover-Proaktor A, Leshem-Lev D, Winograd-Katz S, Partouche S, Samara A, Shapira S, Nardi-Agmon I, Harari E, Younis A, Najjar A, Kornowski R, Geiger B, Raanani P, Leader A, Granot G. Dasatinib induces endothelial dysfunction leading to impaired recovery from ischaemia. *Br J Haematol.* 2024 Sep;205(3):1011-1016. <https://doi.org/10.1111/bjh.19595>. Epub 2024 Jun 15. PMID: 38877865
- Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г., Сбитякова Е.И., Мачюлайтене Е.Р., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю. Ингибиторы тирозинкиназы второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(3): 302-308. Lazorko N.S., Lomaia E.G., Romanova E.G., Sbityakova E.I., Maciulaitene E.R., Butylin P.A., Zaritsky A.Yu. Second-generation tyrosine kinase inhibitors and their toxicity in patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Clin. oncohematol.* 2015; 8(3): 302-308. (In Russ.)
- Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):390-401. Turkina AG, Novitskaya NV, Golenkov AK, et al. Chronic Myeloid Leukemia Patient Registry in the Russian Federation: From Observational Studies to the Efficacy Evaluation in Clinical Practice. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):390-401. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401>
- Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors Used in Chronic Myeloid Leukemia: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). *Cancers (Basel).* 2020 Mar 30;12(4):826. <https://doi.org/10.3390/cancers12040826>. PMID: 32235443; PMCID: PMC7226142
- García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Xicoy B, Casado-Montero F, Orti G, Giraldo P, Hernández-Boluda JC. Critical review of clinical data and expert-based recommendations for the use of bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Front Oncol.* 2024 Aug 26;14:1405467. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1405467>. PMID: 39252937; PMCID: PMC11381280
- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016 May;30(5):1044-54. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.5>. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26837842; PMCID: PMC4858585.
- Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Mar;14(3):141-154. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.139>. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27752053.
- National Cancer Institute, Surveillance epidemiology and end results. SEER stat fact sheets: chronic myeloid leukemia. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>. Accessed 12, 2020
- Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica.* 2016;1. Vorobyova E.N., Vorobyov R.I., Sharlaeva E.A., Fomicheva M.L., Sokolova G.G., Kazyzayeva A.S., Batanina I.A. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, diagnostic and correction methods. *Acta Biologica Sibirica.* 2016;1. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-endotelija-pri-serdechno-sosudistyh-zabolevaniyah-factory-riska-metody-diagnostiki-i-korreksii>
- Naumova K. V., Davydkin I. L., Lomaia E. G., Stepanova T. Yu., Kuzmina T. P., Zammoyeva D. B. Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(S4):4219. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4219>
- Butkowski E.G., Jelinek H.F. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammation markers. *Redox Rep.* 2017; 22:257-264.
- Foscolou A., Rallidis L.S., Tsirebolos G. et al. The association between homocysteine levels, Mediterranean diet and cardiovascular disease: a case-control study. *Int J Food Sci Nutr.* 2018;2:1-8. <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1547688>
- Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н. Роль эндотелиновых рецепторов в регуляции функций почек и артериального давления. *Научное обозрение. Биологические науки.* 2022;3:72-78. Grigorieva Yu.V., Suvorova G.N. The role of endothelin receptors in the regulation of kidney function and blood pressure. Scientific review. *Biological sciences.* 2022;3:72-78. (In Russ.)
- Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;5. Svetozarsky N.L., Artifexova A.A., Svetozarsky S.N. Vascular endothelial growth factor: biological properties and practical significance (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;5. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-rosta-endotelija-sosudov-biologicheskie-svoystva-i-prakticheskoe-znachenie-obzor-literatury>
- Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. *Клиническая онкогематология.* 2021;14(2):239-61. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardio-oncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. *Clinical oncohematology.* 2021;14(2):239-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261>
- Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(3):141-54. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.139>.
- BOSULIF® (bosutinib). Full prescribing information. Pfizer Labs, New York, NY; 2016.
- TASIGNA® (nilotinib). Full prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; 2016.
- ICLUSIG® (ponatinib). Full prescribing information. ARIAD Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA; 2016.
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Потиевская В.И., Шупенина Е.Ю. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противопухоловой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(7):3685. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Potievskaya V.I., Shupenina E.Yu. Guidance letter for cardiologists of on-

- cology institutions on the prevention of cardiovascular complications of anticancer therapy. Interdisciplinary Council of Cardio-Oncology, Russian Society of Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3685. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3685>
- 22 Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Moslehi JJ, Groarke JD, Bergler-Klein J, Khoo V, Tan LL, Anker MS. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32463967; PMCID: PMC8019326
- 23 Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, Zolotovskaya I.A., Danilova O.E., Stepanova T.Yu. et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;11(4):378-87. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387>
- 24 Haguët H, Bouvy C, Delvigne AS, Modaffari E, Wannez A, Sonveaux P, Dogné JM, Douchoux J. The Risk of Arterial Thrombosis in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Second and Third Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors May Be Explained by Their Impact on Endothelial Cells: An In-Vitro Study. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 3;11:1007. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01007>. PMID: 32719607; PMCID: PMC7350860
- 25 Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim DW, Goh YT, Dyagil Y.S., Pagnano K. et al. Second-line bosutinib (BOS) for patients (pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML): final 10-year results of a phase 1/2 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 15):7009. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7009
- 26 Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):62-68. Gorshkov A.Yu., Fedorovich A.A., Drapkina O.M. Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):62-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-62-68>
- 27 Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. 3-е издание, исправленное и дополненное. Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2020: 272. Gritsenko T.A., Kosyakova YU.A., Davydkin I.L. i dr. *Bolezni krovi v ambulatornoy praktike*. 3-e izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye. Moskva : GEOTAR-Media. 2020: 272. <https://doi.org/10.33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272>
- 28 Давыдкин И.Л., Мордвинова Е.В., Кузьмина Т.П., Наумова К.В., Фатенкова Е.С. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4573. Davydkin I.L., Mordvinova E.V., Kuzmina T.P., Naumova K.V., Fatenkova E.S. Role of homocysteine metabolism in the development of endothelial dysfunction and hypertension in patients with multiple myeloma. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4S):4573. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4573>
- 29 Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., Забежинский М.М., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Васильева А.В., Пюрвеев С.С., Косова А.Н. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах. *Российские биомедицинские исследования*. 2022;1. Vasiliev A.G., Morozova K.V., Brus T.V., Zabezhinsky M.M., Kravtsova A.A., Balashov L.D., Vasilieva A.V., Pyurveev S.S., Kosova A.N. The role of disorders of homocysteine metabolism in pathological processes. *Russian Biomedical Research*. 2022;1. (In Russ.)
- 30 Chand R, Chandra H, Chandra S, Verma SK. Role of Microvessel Density and Vascular Endothelial Growth Factor in Angiogenesis of Hematological Malignancies. *Bone Marrow Res*. 2016;2016:5043483. <https://doi.org/10.1155/2016/5043483>. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26998362; PMCID: PMC4779814.

Авторская справка**Черенова Сабина Геннадьевна**

Очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-6179-038X

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Рубаненко Олеся Анатольевна

Д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0001-9351-6177; o.a.rubanenko@samsmu.ru

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Рубаненко Анатолий Олегович

Канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-3996-4689

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

Гриценко Тарас Алексеевич

Канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-2794-5122

Вклад автора: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Author's reference**Sabina G. Cherenova**

Postgraduate student of the Department of Hospital Therapy with Courses of Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0002-6179-038X

Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation, manuscript substantiation or verification of critical intellectual content.

Olesya A. Rubanenko

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0001-9351-6177; o.a.rubanenko@samsmu.ru

Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation, manuscript substantiation or verification of critical intellectual content.

Anatoliy O. Rubanenko

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0002-3996-4689

Author's contribution: concept and design development, data analysis and interpretation.

Taras A. Gritsenko

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0002-2794-5122

Author's contribution: review of critical intellectual content.

Ломаиа Елза Галактионовна

Канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкогематологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова.

ORCID 0000-0003-3290-7961

Вклад автора: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Туркина Анна Григорьевна

Д-р мед. наук, профессор, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии миелопролиферативных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии.

ORCID 0000-0001-9947-2371

Вклад автора: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Давыдкин Игорь Леонидович

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0003-0645-7645

Вклад автора: разработка концепции и дизайна, интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Elza G. Lomaia

Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Clinical Oncohematology of the Almazov National Research Medical Center

ORCID 0000-0003-3290-7961

Author's contribution: verification of critical intellectual content.

Anna G. Turkina

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Myeloproliferative Diseases at the National Medical Research Center for Hematology.

ORCID 0000-0001-9947-2371

Author's contribution: verification of critical intellectual content.

Igor' L. Davydkin

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with Courses in Hematology and Transfusiology, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0003-0645-7645

Author's contribution: concept and design development, data interpretation; manuscript substantiation or verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication.