



Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой

Давыдкин И. Л., Мордвинова Е. В., Кузьмина Т. П., Наумова К. В., Фатенкова Е. С.

Статья посвящена современному представлению о развитии эндотелиальной дисфункции, роли гипергомоцистеинемии и, как следствие, артериальной гипертензии у пациентов с множественной миеломой, получающих полихимиотерапию. Учитывая, что возможности стандартного обследования не позволяют идентифицировать субклиническую дисфункцию эндотелия, необходимо использование специфических методик, в частности определение уровня гомоцистеина для мониторинга функции эндотелиоцитов.

Целью данного обзора является обобщение современных представлений об этиологии артериальной гипертензии и перспективах выявления ранних, субклинических изменений функции эндотелия, в т.ч. у пациентов с множественной миеломой.

Оценка наличия эндотелиальной дисфункции может быть полезна для определения именно субклинических стадий сердечно-сосудистой патологии с целью стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, гомоцистеин, MTHFR, MMP-2, MMP-9, H₂S, множественная миелома.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Мордвинова Е. В.* — ассистент, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поли-

клинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-6281-6385, Кузьмина Т. П. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-5378-5687, Наумова К. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-3170-1881, Фатенкова Е. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-5545-1886.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): liza.mordvinova.94@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АФК — активные формы кислорода, ГЦ — гомоцистеин, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ММ — множественная миелома, ММП — матриксные металлопротеиназы, МС — метионинсинтаза, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — фолиевая кислота, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭК — эндотелиальные клетки, ЭТ-1 — эндотелин-1, MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза.

Рукопись получена 02.07.2021

Рецензия получена 15.07.2021

Принята к публикации 02.11.2021



Для цитирования: 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. doi:10.15829/1560-4071-2021-4573

Role of homocysteine metabolism in the development of endothelial dysfunction and hypertension in patients with multiple myeloma

Davydkin I. L., Mordvinova E. V., Kuzmina T. P., Naumova K. V., Fatenkova E. S.

The article is devoted to the modern understanding of endothelial dysfunction development, the role of hyperhomocysteinemia, and, as a consequence, hypertension in patients with multiple myeloma receiving multiagent chemotherapy. Considering that the potential of a standard examination does not allow identifying subclinical endothelial dysfunction, using specific techniques is necessary, in particular, to determine the homocysteine level to monitor the endothelial function.

The aim of this review was to summarize the current understanding of hypertension etiology and prospects for detecting early, subclinical endothelial changes, including in patients with multiple myeloma.

Assessment of endothelial dysfunction can be useful for detecting precisely the subclinical cardiovascular disease in order to stratify the risk of developing cardiovascular events in patients receiving multiagent chemotherapy.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, hypertension, homocysteine, MTHFR, MMP-2, MMP-9, H₂S, multiple myeloma.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Mordvinova E. V.* ORCID: 0000-0002-6281-6385, Kuzmina T. P. ORCID: 0000-0002-5378-5687, Naumova K. V. ORCID: 0000-0003-3170-1881, Fatenkova E. S. ORCID: 0000-0001-5545-1886.

*Corresponding author: liza.mordvinova.94@mail.ru

Received: 02.07.2021 **Revision Received:** 15.07.2021 **Accepted:** 02.11.2021

For citation: 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(S4):4573. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4573

Множественная миелома (ММ) — это гематологическая злокачественная опухоль, при которой патологические плазматические клетки накапливаются в костном мозге. Средний возраст впервые выявлен-

ных пациентов составляет 70 лет [1]. Выживаемость пациентов с ММ значительно увеличилась за последние несколько десятилетий [2]. Это увеличение соответствует внедрению в практическое здравоохране-

нение и повышению доступности современных методов лечения ММ, включая ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), иммуномодулирующие препараты (леналидомид, помалидомид), моноклональные антитела, направленные на CD38 (дарагумаб) и SLAMF7 (элотузумаб) и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [3]. Тем не менее их влияние на сердечно-сосудистую систему может значительно снизить качество жизни и сократить ее продолжительность после достижения ремиссии в связи с развитием кардиоваскулярной токсичности.

Мировой анализ 32193 пациентов с впервые установленным диагнозом и рецидивом ММ описал высокую распространенность сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, частота которых составила 72% [4]. Клинический спектр кардиоваскулярной токсичности очень широк и включает артериальную гипертензию (АГ), аритмии и сердечную недостаточность (СН) [5]. В когортном ретроспективном исследовании, в котором были проанализированы данные <9 тыс. человек, были выявлены наиболее часто встречающиеся сердечно-сосудистые события у больных ММ, по сравнению с контрольной группой. Оказалось, что и в той, и в другой группе чаще всего наблюдается развитие АГ. АГ — самая частая причина смертности во всем мире и значимая проблема общественного здравоохранения, ее распространенность заметно увеличивается с возрастом. Причинами её развития среди пациентов с ММ являются и возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, т.к. средний возраст данных пациентов составляет 70 лет, и проявления самой ММ, ассоциированной с развитием анемии, синдрома гипервязкости, гиперкальциемии и последствия противопухольной терапии, а также безусловно особенности образа жизни (курение, гиподинамия, диета с преобладанием белка, чрезмерное употребление поваренной соли) [6].

Целью данного обзора литературы является обобщение современных представлений об этиологии АГ и перспективах выявления ранних, субклинических изменений функции эндотелия, в т.ч. у пациентов с ММ. Нами был выполнен поиск результатов клинических исследований по изучению функции эндотелия у пациентов с ММ в системе PubMed с 1 января 2011г до 01 июля 2021г (за последние 10 лет), основанный на следующих терминах: эндотелий, эндотелиальная дисфункция (ЭД), гомоцистеин (ГЦ), метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), MMP-2, MMP-9, H₂S, АГ, ММ. Полнотекстовые версии статей оценивались качественно и суммировались описательно.

Вазорегулирующая функция эндотелия сосудов

В прошлом эндотелий считался исключительно механическим барьером. Сегодня известно, что эндотелий — это ткань, регулирующая тонус сосудов, кле-

точный рост и взаимодействие между форменными элементами крови и сосудистой стенкой. Эндотелий жизненно необходим для поддержания сосудистого гомеостаза, и его функциональная целостность является фундаментальным элементом здоровья сосудов [7]. Тонус сосудов регулируется предсердным натрийуретическим пептидом, эйкозаноидами, стероидами надпочечников, экскретирующими натрий и воду, а также за счет неврологического контроля, калликреин-кининовой системы и рено-медуллярной эндотелиальной системы. Такие молекулы, как эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II, тромбоксан А2, фактор роста эндотелия сосудов и реактивные формы кислорода, известны как производные от эндотелия вазоконстрикторные факторы, тогда как NO и простаглицлин известны как вазодилатационные факторы [8]. В 1998г получение Нобелевской премии Ф. Мурадом, Р. Ферчготтом и Л. Игнарро в области физиологии и медицины “за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы” стало поворотным моментом в развитии эндотелиологии — изучении роли нарушения функций эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Эндотелиальные клетки постоянно подвергаются воздействию циркулирующей крови и должны функционировать так, чтобы регулировать и удовлетворять потребности в кислороде и питательных веществах подлежащие ткани. В здоровых эндотелиальных клетках баланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами сохраняется. Однако по различным причинам, таким как гипергликемия, гиперлипидемия, психоэмоциональный стресс, а также старение и воздействие определенных лекарств, в т.ч. и химиопрепаратов, может происходить изменение метаболизма оксида азота (NO) или нарушение баланса вазопрессорных и вазорелаксирующих эндотелиальных факторов, что определяется как ЭД [9]. Данное состояние заметно влияет на общую целостность и функцию сердечно-сосудистой системы. ЭД является ранним предиктором атеросклероза и будущих сердечно-сосудистых событий (табл. 1) [10]. Основными маркерами ЭД считают снижение синтеза эндотелиального NO, повышение уровней ЭТ-1, циркулирующего фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, ГЦ, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурию и др. [11]. Известны четыре основных типа нарушения функции эндотелия: вазомоторный, тромбофилический, адгезивный и ангиогенный. Оценка вазомоторной функции эндотелия включает в себя, главным образом, определение содержания в крови продуцируемых им вазоактивных веществ (NO и ЭТ-1, простаглицлина и тромбоксана А2), либо их более стабильных производных.

Таблица 1

**Факторы, вызывающие ЭД, и вмешательства,
улучшающие функциональное состояние эндотелия**

Факторы, связанные с эндотелиальной дисфункцией	Вмешательства, улучшающие функцию эндотелия
Пожилыи возраст	L-аргинин
Мужской пол	Антиоксиданты
Семейный анамнез ишемической болезни сердца	Отказ от курения
Курение	Снижение уровня холестерина
Повышенный уровень общего холестерина	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
Низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови	Физическая нагрузка
Гипертония	Средиземноморская диета
Повышенный уровень гомоцистеина	
Сахарный диабет	
Ожирение	
Нарушения диеты	

Самым мощным естественным вазоконстриктором является ЭТ. В норме он синтезируется при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином и вазопрессином. ЭТ регулирует две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление) за счет действия на разные рецепторы. При воздействии на ЕТА-рецепторы, расположенные на миоцитах сосудов, происходит сужение их просвета. В то же время активация ЕТВ-рецепторов эндотелия стимулирует синтез NO, что способствует расширению просвета сосудов [12].

На сегодняшний день известно, что ЭД является ключевым компонентом патогенеза АГ, которая, в свою очередь, является одним из основных факторов риска (ФР) развития других ССЗ и их осложнений у пациентов с ММ [13]. Подтверждением этого является то, что большинство сердечно-сосудистых осложнений являются преходящими, например, уровень натрийуретического пептида после прекращения лечения может вернуться к значению, близкому к исходному. В проспективном обсервационном исследовании, в котором наблюдали за пациентами, получавшими карфилзомиб и бортезомиб, и наблюдали за ССЗ с использованием сердечных биомаркеров и эхокардиографии. При приеме карфилзомиба наблюдались СН, гипертония, аритмия, ишемическая болезнь сердца и легочная гипертензия, но большинство из этих кардиотоксических эффектов были временными и обратимыми. Следует отметить, что частота ССЗ в этой популяции была выше, чем в клинических испытаниях, в которых участвовали здоровые пациенты [14].

АГ и её этиология

АГ является серьезной проблемой здоровья во всем мире, от которой страдает <1 млрд человек, и, по оценке Kearney PM, et al., к 2025г данная патология будет встречаться более чем у 29,2% взрослого населения [15]. Кроме того, порядка 9 млн смертей в год происходит по причинам, связанным с гипер-

тонией. АГ — это один из главных ФР развития ССЗ и основной источник бремени глобального здравоохранения [16]. Это подтверждено результатами Фрамингемского исследования сердца, которое свидетельствует о том, что гипертония предшествовала развитию СН у 91% пациентов. Риск развития СН у гипертоников по сравнению с нормотензивными людьми был почти в 2 раза выше у мужчин и в 3 раза выше у женщин [17]. АГ имеет сложную патофизиологическую основу, при которой генетические факторы и факторы окружающей среды сочетаются с множеством физиологических путей и механизмов, что в конечном итоге формирует фенотип. Эпидемиологические исследования позволили выявить многие ФР, которые способствуют развитию первичной АГ. Их можно разделить на модифицируемые (ожирение и избыточный вес, диета с избытком соли, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем и гипергомоцистеинемия) и немодифицируемые ФР (генетические и этнические факторы, возраст и пол) [18].

Одной из причин развития АГ, в т.ч. у больных ММ, является сосудистое клеточное старение, процесс, в котором сосудистые клетки прекращают делиться и претерпевают характерные фенотипические изменения [19]. По данным Hohensinner PJ, et al., старение эндотелиальных клеток (ЭК) играет ключевую роль в старении сосудов, ведущему к инициации и прогрессированию ССЗ [20]. При старении и увеличивающейся жесткости артерий систолическое давление имеет тенденцию к увеличению, тогда как диастолическое давление — к снижению, и это патофизиологическое явление повышает пульсовое давление и скорость пульсовой волны в аорте. Понятие сосудистого старения неразрывно связано с функциональными и структурными изменениями преимущественно артериальной сосудистой сети. Повышенное систолическое давление увеличивает остаточную нагрузку на левый желудочек с соот-

ветствующим увеличением потребности кислорода в миокарде. Падение диастолического давления снижает перфузию коронарного кровообращения во время диастолы. Эти следствия артериальной ригидности, повышенного систолического давления и пониженного диастолического давления усугубляют гипертрофию левого желудочка, ишемию миокарда, ремоделирование и другие сердечно-сосудистые осложнения у стареющих людей. В патогенезе сосудистого старения выделяют ряд молекулярно-генетических механизмов: клеточная и митохондриальная дисфункция, ЭД, истощение пула прогениторных клеток, укорочение и повреждение теломер, а также хроническое воспаление [21]. Возникающая с возрастом дисфункция митохондрий, в основе которой лежит повреждение митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), приводит к нарушению равновесия между антиоксидантными системами и производством активных форм кислорода, что вызывает окислительный стресс [22].

Известно, что ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилозомиб), применяемые в качестве первой линии противоопухолевой терапии у пациентов с ММ, вводимые в терапевтических дозах, приводят к увеличению убиквитилированных белков, что указывает на внутриклеточное накопление неправильно свернутых потенциально токсичных белков, а также на активацию протеинкиназы В альфа, ядерного фактора (NF-κB) и пути NFAT-кальциневрина, которые приводят к миокардиальной гипертрофии. В совокупности, активация NF-κB, снижение экспрессии адениннуклеотидтранслоказы типа 1 (ANT1) и внутриклеточные убиквитилированные белки нарушают внутриклеточную передачу сигналов и вызывают митохондриальную дисфункцию, приводящую к продукции реактивных форм кислорода и ультраструктурным изменениям [23].

Окислительный стресс также имеет решающее значение для увеличения экспрессии генов матриксных металлопротеиназ (ММП) и их активности, что влияет на их способность протеолизировать как вне-, так и внутриклеточные белки в гладкомышечных сосудистых клетках [24]. Однако кроме окислительного стресса существуют также другие стимулы, вызывающие экспрессию и активацию ММП, к ним относятся: воспаление, ангиотензин II и гемодинамические силы [25].

ММП представляют собой большое количество эндопептидаз, участвующих в деградации белка внеклеточного матрикса путем расщепления внутренних пептидных связей. Каждая ММП имеет конкретную мишень, которая определяет ее название, например, коллагеназа, желатиназа, стромелизин и матрилизин. У человека известно <20 ММП, разделенных на 6 групп в соответствии с их структурой и субстратной специфичностью [26]. ММП-7 — наименьшая из них (молекулярная масса 28 кДа),

представляет собой секретируемый матрилизин со специфичностью в отношении широкого диапазона субстратов (а именно фибронектина, эластина, коллагена IV типа, и протеогликаны). ММП7 расщепляет внеклеточные субстраты (например, прогепаин-связывающий эпидермальный фактор роста, Fas-лиганд, E-кадгерин, β2-адренергический рецептор и фактор некроза опухоли-α) и активирует другие ММП (а именно про-ММП-2 и про-ММП-9). Уровни ММП-7 в сыворотке/плазме повышаются при некоторых типах рака, атеросклерозе, гипертонии, хронической болезни почек и сахарном диабете [27]. ММП-2 и ММП-9 относятся к группе желатиназ и участвуют в патогенезе широкого спектра ССЗ [28]. Хотя ММП-2 и ММП-9 относятся к одной группе, между ними есть некоторые различия. ММП-2 продуцируется фибробластами, эндотелиальными клетками и остеобластами и участвует в физиологическом ремоделировании ткани (например, во время роста), в то время как ММП-9 высвобождается из полиморфноядерных лейкоцитов, эпителиальных клеток и активированных моноцитов, что усиливается патологическими стимулами [29]. Стромелизин-1 (ММП-3) и -2 (ММП-10) разрушают фибронектин, ламинин, желатины-I, III, IV и V, волокна коллагена и протеогликаны. А матрилизины могут гидролизовать фибронектин, желатины и расщеплять плазминоген с образованием фрагмента, который ингибирует ангиогенез. ММП мембранного типа (MT-ММП), трансмембранные или заякоренные GPI (гликозилфосфатидилинозитол) могут разрушать коллаген I, II и III типов и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса [30]. Martinez-Lemus LA, et al. обнаружили ускоренный оборот и отложение компонентов внеклеточного матрикса в сосудистой стенке пациентов с гипертонией, в основном индуцируемые ММП. Кроме того, ММП расщепляют большую молекулу ЭТ, образуя более мелкие вазоактивные фрагменты с последующей активацией гладкомышечных клеток сосудов и вазоконстрикцией [31].

Таким образом, циркулирующие плазменные факторы, сосудистый эндотелий, гладкомышечный аппарат сосудов и гомеостаз внеклеточного матрикса скоординировано влияют на функции сосудов. Изменение любого из этих компонентов может привести к нарушению реакции сосуда на стресс и к развитию АГ. Одним из таких циркулирующих факторов является ГЦ в плазме [32].

Множество исследований продемонстрировало, что ССЗ, в т.ч. АГ, сопровождаются дефицитом фолиевой кислоты (ФК) и гипергомоцистеинемией [33].

Продукты фолатного цикла

Гипергомоцистеинемия характеризуется аномально высоким уровнем ГЦ в крови, обычно определяемым как <15 мкмоль/л. Крупное эпидемиологическое исследование (NHANES III) [34] выявило, что

повышение уровня ГЦ в плазме на каждые 5 ммоль/л увеличивает систолическое и диастолическое артериальное давление 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 [35]. А согласно данным метаанализа, увеличение ГЦ в крови на 5 ммоль/л увеличивает вероятность инсульта на 59% [36]. По данным большого исследования, мужчины чаще, чем женщины страдают так называемой гипертонией Н-типа (связанной с гипергомоцистеинемией). Возраст, высокий индекс массы тела, высокий уровень общего холестерина и высокий уровень глюкозы являются ФР гипертонии Н-типа у здоровых людей и людей с гипергомоцистеинемией [37].

ГЦ представляет собой тиоловую аминокислоту, синтезируемую из метионина и метаболизирующуюся двумя разными путями: либо путем преобразования в метионин путем реметилирования, либо путем транссульфурации с участием цистеина и сероводорода (H_2S). Уровень ГЦ и H_2S регулируется друг другом, в связи с чем метаболический дисбаланс ГЦ и H_2S делает соотношение H_2S /ГЦ потенциально надежным биомаркером ССЗ [38]. Цистатионин- β -синтаза (CBS), цистатионинлиаза (CSE) и 5,10-МТНFR являются ключевыми ферментами, участвующими в метаболизме ГЦ с витамином B_6 , витамином B_{12} и ФК в качестве кофакторов [39]. Основным механизмом развития, в частности, нейротоксичности, вызванной ГЦ, является дисфункция митохондрий [40]. Являясь основным источником эндогенных активных форм кислорода (АФК), митохондрии вносят значительный вклад в избыточное образование АФК, индуцированное ГЦ, и, как было показано, они являются важной мишенью для H_2S . В исследованиях ЭК головного мозга мышей (bEnd3) Kumar M, et al. продемонстрировали, что ГЦ вызывает повышенную регуляцию N-метил-D-аспартата (NMDA-R1), рецептора для ГЦ, за счет увеличения метилирования ДНК, что приводит к сверхэкспрессии NOX-4 и выработке митохондриального супероксида. Обработка гидросульфидом натрия (NaHS) подавляет экспрессию NMDA-R1, поддерживает целостность митохондрий и ослабляет митохондриальный редокс-стресс, вызванный ГЦ. Снижение митохондриальной токсичности с помощью NaHS за счет антагонизма NMDA-R1 защищает целостность и функцию ЭК, что подтверждается сохранением экспрессии eNOS и ЭТ-1. Более того, эксперименты по модуляции цистатионинлиазы дополнительно продемонстрировали роль эндогенного H_2S в ингибировании образования митохондриального супероксида и митохондриальной токсичности. Исследования *in vitro* изолированных митохондрий из ЭК аорты мышей показали, что ГЦ увеличивает производство АФК, особенно H_2O_2 , в митохондриях, что связано с усилением митофагии [41]. Такое влияние избытка ГЦ

усугубляется широким использованием среди больных ММ схем терапии на основе ингибиторов протеасом, которые также вызывают развитие окислительного стресса.

Повышение уровня ГЦ в плазме может быть следствием генетических аномалий и также обусловлено внешними факторами. Повышенный уровень ГЦ в крови может отражать дефицит ФК, витамина B_6 или витамина B_{12} . Уровни ГЦ обратно пропорциональны потреблению ФК, достигая стабильного исходного уровня, когда потребление ФК превышает 400 мкг/сут. [42]. Витамин B_6 является более слабым фактором, определяющим уровень ГЦ. Некоторые лекарственные средства, используемые для лечения гиперхолестеринемии, такие как фибраты и никотиновая кислота, могут повышать уровень ГЦ ~30%, однако клиническое значение этого недостаточно изучено [43]. Метформин тоже связан с гипергомоцистеинемией, как и метотрексат [44]. Курение сигарет также может повышать уровень ГЦ в крови [45]. Наиболее распространенная форма генетической гипергомоцистеинемии возникает в результате продукции термолабильного варианта МТНFR со сниженной ферментативной активностью. Например, в США 30% населения гетерозиготны по термолабильному варианту МТНFR и 10% гомозиготны [46].

Исследования, в ходе которых были обследованы лица с генетически детерминированным повышением уровня ГЦ в плазме крови для оценки риска развития ССЗ, противоречивы [47]. Например, в метаанализе 40 наблюдательных исследований с участием 11162 пациентов, гомозиготных (ТТ) по термолабильному варианту МТНFR, и 12758 сопоставимых пациентов группы контроля, генотип МТНFR ТТ был связан с более высоким риском развития ишемической болезни сердца (отношение шансов 1,16, 95% доверительный интервал 1,05-1,28) [48]. При этом последующий метаанализ общегеномных ассоциативных исследований, включающих 31400 случаев пациентов и 92927 обследуемых контрольной группы, не выявил связи между генетической оценкой риска гомоцистеинрегулирующих генов и ишемической болезни сердца [49]. Известно, что метионин-синтаза (МС) катализирует перенос метильной группы от 5-метил-тетрагидрофолат к ГЦ, который дает тетрагидрофолат и метионин. Полиморфизм МС A2756G, как полагают, снижает активность фермента и увеличивает уровни ГЦ и гипометилирование ДНК. А полиморфизм редуктазы МС (MTRR) A66G, которая требуется для восстановительного метилирования кобаламина, активированного кофактора для МС, который катализирует реметилирование ГЦ до метионина, был связан с повышенным уровнем ГЦ в генотипе АА по сравнению с другими генотипами среди 601 обследованного здорового мужчины Северной Ирландии [50].

Заключение

Итак, повышенный уровень ГЦ в плазме ассоциирован с увеличением риска развития АГ, ССЗ и цереброваскулярных заболеваний. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы первичные атерогенные и протромботические свойства ГЦ, что позволяет предположить возможный механизм этих ассоциаций. Однако в ряде исследований было выявлено, что снижение уровня ГЦ с добавлением витаминов группы В не предотвращает возникновение ССЗ, что указывает на гораздо более сложную организацию регуляции сосудистого тонуса [43]. Таким образом, мы считаем целесообразным проводить оценку уровней ГЦ среди пациентов с АГ и ММ, что будет способствовать дальнейшему обсуждению диагностических подходов и рациональных схем фармакотерапии у данного контингента больных.

В заключение следует отметить, что АГ у онкологических больных является клинически значимой про-

блемой. Нельзя недооценивать ее наличие у данной группы пациентов. Верифицированная ММ не должна побуждать врачей и самих пациентов к восприятию гипертонии как менее важного патологического состояния, т.к. достижение ремиссии не исключает манифестации ССЗ, в основе развития которых лежит ЭД.

Хорошо контролируемые значения АД снижают риск кардио- и эндотелиотоксического эффекта противоопухолевых препаратов. А понимание механизмов развития ЭД, лежащей в основе развития АГ, в частности у больных ММ, имеет важное значение для оценки сердечно-сосудистого риска и применения эффективных фармакологических подходов с целью профилактики и лечения осложнений среди данной категории больных.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Mendeleva LP, Votyakova OM, Rehkina IG, et al.; Association of Oncologists of Russia, National Hematological Society, Society of Oncohematologists. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. Moscow. 2020. p. 222. (In Russ.) Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др.; Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Общество онкогематологов. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Москва. 2020. 222 с.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: Cancer J Clin. 2016;66:7-30. doi:10.3322/caac.21332.
- Davydkin IL, Mordvinova EV, Kuz'mina TP. Infectious complications in multiple myeloma in the current epidemiological setting: a literature review. Clinical oncohematology. 2021;14(3):386-90. (In Russ.) Давыдкин И.Л., Мордвинова Е.В., Кузмина Т.П. Инфекционные осложнения при множественной миеломе в условиях современной эпидемиологической обстановки: обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):386-90. doi:10.21320/2500-2139-2021-14-3-386-390.
- Heitner SB, Minnier J, Naher A, et al. Bortezomib-based Chemotherapy for Multiple Myeloma Patients Without Comorbid Cardiovascular Disease Shows No Cardiotoxicity. Scott Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2018;18(12):796-802. doi:10.1016/j.cml.2018.08.004.
- Berliner D, Beutel G, Bauersachs J, et al. Echocardiography and biomarkers for the diagnosis of cardiotoxicity. Herz. 2020;45(7):637-44. doi:10.1007/s00059-020-04957-5.
- Kistler KD, Kalman J, Sahni G, et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2017;17(2):89-96.e3. doi:10.1016/j.cml.2016.11.009.
- Khan AA, Thomas GN, Lip GYH, et al. Endothelial function in patients with atrial Fibrillation. Annals of Medicine. 2020;52(1-2):1-11. doi:10.1080/07853890.2019.1711158.
- Dawes MG, Bartlett G, Coats AJ, et al. Comparing the effects of white coat hypertension and sustained hypertension on mortality in a UK primary care setting. Ann Fam Med. 2008;6(5):390-6. doi:10.1370/afm.865.
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Adv Exp Med Biol — Advances in Internal Medicine. 2017;956:511-40. doi:10.1007/5584_2016_90.
- Davydkin IL, Kuzmina TP, Naumova KV, et al. Endothelial dysfunction in patients with lymphoproliferative disorders and its changes in the course of polychemotherapy. Russian Open Medical Journal. 2020;9:e0309. doi:10.15275/rusomj.2020.0309.
- Margieva TV, Sergeeva TV. The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2006;5(3):22-30. (In Russ.) Маргиева Т.В., Сергеева Т.В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. Вopr. соврем. педиатр. 2006;5(3):22-30.
- George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. Am. J. Hypertens. 2011;24(29):964-9. doi:10.1038/ajh.2011.99.
- Rosenthal A, Luthi J, Behlolavek M. Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect? Blood Cancer J. 2016;6:e384. doi:10.1038/bcj.2015.112.
- Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2019;JCO.19.00231. doi:10.1200/JCO.19.00231.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. 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. Lancet. 2012;380(9859):2224-60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996;275(20):1557-62.
- Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(6):783-95.
- Rossmann MJ, Kaplan RE, Hill SD, et al. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function. Am J Physiol Circ Physiol. 2017;313(5):H890-H895. doi:10.1152/ajpheart.00416.2017.
- Hohensinner PJ, Kaun C, Buchberger E, et al. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells. Biochim Biophys Acta — Mol Cell Res. 2016;1863(2):360-7. doi:10.1016/j.bbamcr.2015.11.034.
- Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. J Mol Cell Cardiol. 2015;89(Pt B):122-35. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
- Uryga AK, Bennett MR. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. J Physiol. 2016;594(8):2115-24. doi:10.1113/JP270923.
- Heckmann MB, Doroudgar Sh, Katus HA, et al. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 35):S4296-S4305. doi:10.21037/jtd.2018.09.87.
- Castro MM, Tanus-Santos JE. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations. Curr Drug Targets. 2013;14(3):335-43.
- Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Can J Cardiol. 2016;32:659-68.
- Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. Adv Drug Deliv. Rev. 2016;97:4-27. doi:10.1016/j.addr.2015.11.001.
- Kesh K, Subramanian L, Ghosh N, et al. Association of MMP7 -181A→G promoter polymorphism with gastric cancer risk: Influence of nicotine in differential allele-specific transcription via increased phosphorylation of cAMP-response element-binding protein (CREB). J Biol Chem. 2015;290:14391-406. doi:10.1074/jbc.M114.630129.
- Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. Panminerva Med. 2017;59:241-53. doi:10.23736/S0031-0808.17.03321-3.
- Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, et al. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. Physiology. 2013;28:391-403. doi:10.1152/physiol.00029.2013.
- Raffetto JD, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases and their Inhibitors in Vascular Remodeling and Vascular Disease. Biochem Pharmacol. 2008;75:346-59. doi:10.1016/j.bcp.2007.07.004.
- Martinez-Lemus LA, Galiñanes EL. Matrix metalloproteinases and small artery remodeling. Drug Discov Today Dis Models. 2011;8:21-8. doi:10.1016/j.ddmod.2011.06.002.
- Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. Circulation. 1995;91:1161-74. doi:10.1161/01.cir.91.4.1161.

33. Yi X, Zhou Y, Jiang D, et al. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2014;7(5):1100-10. doi:10.3892/etm.2014.1553.
34. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1105-13. doi:10.1093/aje/kwf157.
35. Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: A randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int*. 2007;11:210-6. doi:10.1111/j.1542-4758.2007.00171.x.
36. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325(7374):1202-6. doi:10.1136/bmj.325.7374.1202.
37. Wang J, Du J, Fan R. Exploration of the risk factors of essential hypertension with hyperhomocysteinemia: A hospital-based study and nomogram analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2233. doi:10.6061/clinics/2021/e2233.
38. Yang Q, He GW. Imbalance of Homocysteine and H₂S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;7629673. doi:10.1155/2019/7629673.
39. Kumar M, Mahajan A, Sapehia D, et al. Effects of altered maternal folate and vitamin B12 on neurobehavioral outcomes in F1 male mice. *Brain Res Bull*. 2019;153:93-101. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.07.031.
40. Kumar M, Sandhir R. Hydrogen Sulfide Attenuates Hyperhomocysteinemia-Induced Mitochondrial Dysfunctions in Brain. *Mitochondrion*. 2019;50:158-69. doi:10.1016/j.mito.2019.11.004.
41. Sen U, Sathnur PB, Kundu S, et al. H₂S generation by cbs, cse, and 3mst gene therapy improves ex vivo renovascular relaxation in hyperhomocysteinemia. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2012;303(1):C41-51. doi:10.1152/ajpcell.00398.2011.
42. Christine CW, Auinger P, Joslin A, et al. Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2018;33(5):762-70. doi:10.1002/mds.27301.
43. Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD006612. doi:10.1002/14651858.
44. Zhang Q, Li S, Li L, et al. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016;8(12):798. doi:10.3390/nu8120798.
45. Kawada T. Smoking, hyperhomocysteinemia, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Nutrition*. 2021;81:111031. doi:10.1016/j.nut.2020.111031.
46. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(2):233-40. doi:10.1007/s10557-018-6790-1.
47. Van Meurs JB, Pare G, Schwartz SM, et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(3):668-76. doi:10.3945/ajcn.112.044545.
48. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(16):2023-31. doi:10.1001/jama.288.16.2023.
49. Harmon DL, Shields DC, Woodside JV, et al. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet Epidemiol*. 1999;17(4):298-309. doi:10.1002/(SICI)1098-2272(199911)17:4<298::AID-GEPI5>3.0.CO;2-V.
50. Gaughan DJ, Kluijtmans LA, Barbaux S, et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):451-6. doi:10.1016/s0021-9150(00)00739-5.