

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОВАРИАНТОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОРРЕКЦИИ БЕВАЦИЗУМАБ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

© Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – определить эффективность коррекции гемодинамических параметров при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у лабораторных крыс линии Wistar при моновариантном введении антигипертензивных препаратов.

Материалы и методы. Моделирование бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии крысам Wistar было проведено внутривенным введением препарата моноклональных антител. Осуществлялась запись гемодинамических параметров у крыс-самцов линии Wistar аппаратно-программным комплексом для электрофизиологических исследований MP150 производства «Biorac Systems, Inc.», США, с последующей обработкой данных программой «AcqKnowledge 4.4». 6 групп крыс (возраст – 8 месяцев, масса – 400±40 г), по 10 крыс-самцов в каждой группе. Контрольная группа получала «Бевацизумаб» в дозе 15 мг/кг в неделю в 4-недельный период и 5 групп получали дополнительно монотерапию антигипертензивными препаратами после достижения стабильной бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии: доксазозин, телмисартан, амлодипин, лизиноприл, моксонидин в дозах 0,08; 3,1; 0,4; 0,8; 0,016 мг/кг/сутки соответственно в течение 3 недель.

Результаты. Коррекция бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии применением моновариантов антигипертензивных препаратов показала эффективность к 20-му дню их внутривенного введения, при этом у контрольных животных артериальное давление осталось повышенным, а в группах, где проводилась коррекция артериальной гипертензии монотерапией, гемодинамические показатели не достигли величин, которые регистрировались у крыс линии Wistar до внутривенного введения бевацизумаба.

Заключение. Внутривенное введение бевацизумаба крысам Wistar в совокупной дозе 60 мг/кг приводит к стойкому повышению артериального давления. Моновариантная терапия антигипертензивными препаратами при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии является нерациональным, в связи с этим следует рассматривать возможность применения комбинированной терапии антигипертензивными препаратами с целью эффективной коррекции артериальной гипертензии, индуцированной введением препарата моноклональных антител.

Ключевые слова: кардиотоксичность; артериальная гипертензия; бевацизумаб; антигипертензивные препараты; кардиоонкология.

Хлямов Станислав Валерьевич – ассистент кафедры фармакологии, аспирант кафедры фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8985-9599. E-mail: khlyamovsv@kursksmu.net (автор, ответственный за переписку).

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-1712-5005. E-mail: malgs@kursksmu.net

Артюшкова Елена Борисовна – д-р биол. наук, доцент, директор НИИ экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: artushkovaeb@kursksmu.net

Гладченко Михаил Петрович – канд. фарм. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3627-9747. E-mail: gladchenkomp@kursksmu.net

Регуляторное воздействие на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) оказывает важную роль в нескольких физиологических процессах, таких как заживление ран, гомеостаз сосудов и неоваскуляризация тканей. ФРЭС играет важную роль в росте опухоли, инвазии и ангиогенезе и является важной мишенью при разработке лекарств противоопухолевого класса [1].

Вмешательство в ангиогенез является эффективным и широко используемым подходом к терапии злокачественных новообразований [2], в то же время известно, что антиангиогенная терапия вызывает системную сердечно-сосудистую токсичность, которая является самостоятельным синдромом и проявляется артериальной гипер-

тензией (АГ), систолической дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью, ишемией и инфарктом миокарда [3], удлинением интервала QT [4]. Ингибиторы сигнального пути фактора роста эндотелия сосудов (СП ФРЭС) представляют собой подкласс ингибиторов ангиогенеза [5]. Термин «ингибитор СП ФРЭС» используется для описания агентов, которые в пределах своего типичного терапевтического диапазона блокируют передачу сигналов ФРЭС-А и его первичного родственного рецептора на эндотелиальных клетках рецептора ФРЭС-2 [1, 6].

В настоящее время бевацизумаб, являясь моноклональным антителом, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов (СПА) и Министерством здравоохранения Российской Федерации в комбинированных схемах лечения распространенного колоректального рака (2004 г.), рака легких (2006 г.) и почечно-клеточного рака (2009 г.), а также в качестве монотерапии при глиобластоме (2009 г.) [7, 8, 15].

Поскольку использование ингибиторов СП ФРЭС увеличивается и распространяется на пациентов с большим количеством коморбидных состояний, побочные эффекты будут более частыми, и кардиологов будут чаще привлекать к помощи онкологам в лечении пациентов, у которых развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые события, обусловленные кардиотоксическими эффектами [9, 10].

Нежелательные явления (НЯ) определяются как случаи побочных эффектов, которые обычно являются вторичными по отношению к использованию фармацевтического агента. В частности, пациенты с онкологическим заболеванием могут подвергаться повышенному риску из-за прогрессирующего характера злокачественных новообразований, а также профиля побочных эффектов химиотерапевтических агентов. Во время первоначальных клинических испытаний истинная частота возникновения НЯ может быть не сразу очевидна. Обзор таргетных противоопухолевых препаратов показал, что о 39% потенциально побочных реакций на лекарства не сообщалось ни в одном из опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, а о 58% не сообщалось в инструкциях по применению данных лекарств. Знание частоты возникновения НЯ важно для планирования адекватных стратегий по ограничению их воздействия, особенно в кардиоонкологической практике [11, 12].

Повышение артериального давления (АД) является одним из основных побочных эффектов ингибиторов СП ФРЭС, при этом гипертония отмечалась в каждом исследовании этих препаратов [13]. Имеющиеся данные четко связывают кардиотоксичность с ингибиторами СП ФРЭС, но точная природа и частота кардиотоксических явлений в настоящее время изучены с различной степенью достоверности [14, 15].

Мета-анализ исследований вторичной АГ, вызванной ингибированием СП ФРЭС, продемонстрировал развитие I-II степени АГ и ее коррекцию стандартной антигипертензивной терапией (АГТ) без учета определения наиболее эффективного препарата среди основных 5 групп фармакотерапии АГ. Классические советы по коррекции стиля жизни, включая занятия спортом, похудение, пересмотр рациона питания и сокращение потребления соли, несмотря на их потенциальную эффективность, могут оказаться

недостаточно применимыми в случае прогрессирующего ракового заболевания [16].

Терапия повышенного артериального давления, вызванного ингибиторами СП ФРЭС, заключается в уменьшении вероятности развития инсультов, иных сердечно-сосудистых заболеваний, одновременно поддерживая успешную противобластомную (антиангиогенную) терапию [17]. Мета-анализ исследований показал размер относительной угрозы смертельных побочных эффектов, ассоциируемых с ингибиторами СП ФРЭС, равной 2,23 по отношению к контрольной группе [12].

Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов, разработанные в сотрудничестве с экспертной группой по сердечно-сосудистой токсичности Национального института рака, акцентируют внимание на необходимости оценки сердечно-сосудистого риска перед началом терапии ингибиторами СП ФРЭС. Они также предполагают активный мониторинг артериального давления и кардиотоксических эффектов, а также своевременное лечение повышенного артериального давления и ранних признаков сердечной недостаточности с целью предотвращения клинически значимых осложнений, возникающих в результате противоопухолевой химиотерапии [14]. Целевое артериальное давление при терапии АГ, вызванной ХТ, должно составлять <140/90 мм рт. ст. [18, 19]. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии акцентируют свое внимание на препараты, оказывающие воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), хотя существует ли какая-либо значительная разница между ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА), остается не полностью выясненным [15].

Исследование, проведенное McKay et al., продемонстрировало положительные результаты у пациентов с почечно-клеточной локализацией злокачественных новообразований, получавших иАПФ или АРА. Важно учитывать возможное воздействие этих препаратов на фильтрационную функцию почек, а также их влияние на метаболизм лекарств при совместном использовании с препаратами цитостатического типа, такими как цисплатин и пеметрексед, метаболизм которых зависит от почечного клиренса [20]. Другие исследования, посвященные выявлению наиболее эффективного класса препаратов АГТ при АГ на фоне противобластомной ХТ, ставят под сомнение способность иАПФ и АРА оказывать достаточный эффект при АГ II-III степени [21].

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) могут быть предпочтительными, особенно у пожилых пациентов, страдающих изолированной систолической АГ [14]. При этом отмечается, что БКК могут эффективно противодействовать снижению продукции NO, вторичному по отношению к ингибированию СП ФРЭС, что оказывает усиление их сосудорасширяющего механизма действия [21]. Однако только дигидропиридиновые БКК, такие как группа амлодипина, следует использовать, поскольку недигидропиридиновые БКК (группа дилтиазема или верапамила), являющиеся ингибиторами цитохрома P450 и метаболизирующие ингибиторы ФРЭС, приводят к потенциально высоким значениям уровней в плазме крови препаратов таргетной ХТ. При применении мочегонных препаратов важно проявлять бдительность, чтобы предотвратить вероятность нарушения баланса электролитов. Терапия бета-блокаторами является ключевым вариантом при наличии дисфункции левого желудочка или аритмий [13]. При лечении пациентов АГТ особое внимание необходимо уделять времени приема ингибиторов СП ФРЭС, в которых существуют периоды «выключения», во время которых может возникнуть симптоматическая рикошетная гипотензия и риск инсульта [22].

Цель исследования – определить эффективность коррекции монотерапией антигипертензивных препаратов гемодинамических параметров при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Европейская конвенция 86/609 ЕЕС по защите экспериментальных животных была соблюдена [23-25] при проведении исследования по изучению гипотензивного эффекта моновариантов АГТ на самцах крыс линии Wistar, предоставленных структурным подразделением Курского государственного медицинского университета – Медико-биологической клиникой. Экспериментальное исследование проводилось в лаборатории экспериментальной кардиофармакологии и комнате с системами производства компании «ZOONLAB» для содержания лабораторных крыс при поддержании температуры окружающей среды на уровне $23 \pm 2^\circ\text{C}$, соблюдением норм расхода поступающих воздушных масс и кратности воздухообмена в соответствии с СП 60.13330.2012. Сон и бодрствование составляли по 12 часов в день, фактор влияния времени на гемодинамические показатели у животных был подвергнут исключению путем проведения экспериментальной работы в первой половине дня.

Крысы находились на специализированном рационе сбалансированного питания [17, 23-25].

Моделирование бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии проводилось путем внутрибрюшинного введения [26] таргетного химиотерапевтического препарата в дозе около 15 мг/кг 1 раз в неделю. Приблизительная дозировка авастина (бевацизумаб, концентрат для приготовления инфузионного раствора, серия выпуска В7271) обусловлена применением формулы переноса доз для животных с весом $(400 \pm 40 \text{ г})$, отличным от стандартного:

$$\text{Доза для крысы (мг/кг)} = \text{Доза для человека (мг/кг)} \times ((\text{масса человека в кг}) / (\text{масса крысы в кг}))^{0,33} \quad (1) \quad [27].$$

Внутрибрюшинные инъекции бевацизумаба проводились в течение 4 недель, поэтому кумулятивная доза для каждой крысы составила 60 мг/кг.

Исследование гемодинамических характеристик самцов крыс Wistar, включая систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), а также частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводилось с помощью аппаратно-программного комплекса MP150 компании «Biorac Systems, Inc.», США. Анализ полученных данных выполнялся с использованием программного обеспечения «AcqKnowledge 4.4».

Крысы Wistar проходили адаптационный период в иммобилизационном пенале с расположенным на хвосте датчиком TSD104A с манжетой на протяжении 7 дней. Данная манипуляция проводилась для осуществления чистого эксперимента путем снижения стрессовых факторов.

Фиксированию результатов рассматриваемых гемодинамических параметров предшествовало 20-минутное неподвижное состояние крыс Wistar в специализированном пенале, который направлялся в вентилируемую камеру нагревательного типа при установлении оптимальной температуры прогрева 40°C . 300-секундное измерение гемодинамики на хвосте включало регистрацию 10 последовательных значений АД и ЧСС, а также интегральную оценку средних результатов исследуемых показателей.

После достижения стабильного повышенного артериального давления, вызванного применением бевацизумаба, была осуществлена коррективная АД на основе использования одного типа антигипертензивных средств [17], включая α -адреноблокатор – доксazosин, АРА – телмисартан, БКК – амлодипин, иАПФ – лизиноприл, агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин.

Исследовательская работа включала 6 групп крыс, по 10 крыс-самцов (возраст – 8 месяцев) в каждой группе: контрольная группа, которой не корректировалась АГ, и 5 групп, получавших

монотерапию антигипертензивными препаратами, коррекция бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии проводилась 5 группами моновариантов АГТ при введении 3 инъекций бевацизумаба и продолжалась на протяжении 20-дневного периода внутрижелудочно. Гемодинамические параметры у животных измерялись за день до 1 инъекции бевацизумаба, данные показатели принимались в качестве базовых исходных. В дальнейшем вплоть до выведения крыс-самцов линии Wistar из экспериментальной работы АД и ЧСС регистрировались 1 раз в неделю.

Группа № 1 – «Бевацизумаб» в дозе 15 мг/кг в неделю в течение четырех недель [17]. Группа № 2 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + доксазозин в дозе 0,08 мг/кг/сутки. Группа № 3 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + телмисартан в дозе 3,1 мг/кг/сутки. Группа № 4 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + амлодипин в дозе 0,4 мг/кг/сутки. Группа № 5 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + лизиноприл в дозе 0,8 мг/кг/сутки. Группа № 6 – «Бевацизумаб» 15 мг/кг в неделю + моксонидин в дозе 0,016 мг/кг/сутки.

Исследуемые кардиологические препараты вводились с использованием внутрижелудочного зонда объемом 5 мл/кг массы тела крысы Wistar осуществлялось каждый день на протяжении 20 суток. Перед проведением данной манипуляции была подготовлена суспензия, состоящая из 1% крахмального киселя и исследуемого препарата для животных в группах № 2-6. Контрольная группа получала 1% крахмальный кисель без добавления АГП. Дозировка антигипертензивного препарата для крыс была рассчитана с учетом доз для человека с применением коэффициентов, учитывающих разницу в площади поверхности тела с человека на крысу [27]. В связи с проведением экспериментального исследования на животных с массой 400 ± 40 г, отличной от стандартной массы тела, перенос доз с человека на крысу осуществлялся с использованием специальной формулы (1).

Гемодинамические параметры были нормально распределены в рассматриваемых точках измерения, что подтверждено критерием Шапиро-Уилка ($p < 0,001$). Учитывая равенство дисперсий в исследуемых группах животных, результаты эксперимента анализировались с использованием t-критерия Стьюдента в программном обеспечении STATISTICA 12.6. Различия между показателями в различных временных точках считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Регистрация первичных показателей гемодинамики происходила до проведения 7-дневного адаптационного периода в условиях искусственной иммобилизации, воспринимаемой крысами Wistar как стрессовый фактор. Затем наступал период адаптации, в завершение которого вновь проводилось измерение гемодинамических показателей (табл. 1 и 2). Данная контрольная точка считалась – день «0» (до начала введения бевацизумаба).

На нулевой день экспериментальные группы показали схожие гемодинамические показатели, которые находились в пределах нормальных значений для крыс линии Wistar. Это позволило сделать вывод: адаптационный период прошел успешно и в соответствии с ожиданиями, что позволило начать введение препарата моноклональных антител как 1 этап данного эксперимента.

На 3 день проводимого изучения АД на фоне таргетного химиопрепарата «Бевацизумаб» в 6 группах экспериментальных животных наблюдался гипертензивный эффект, при этом достоверность была отмечена на ДАД в сравнении с результатами дня «0» ($p < 0,05$) в отличие от САД, результаты которого не определили достаточную степень достоверности ($p > 0,05$). На ЧСС препарат существенного воздействия не оказал.

На 8 день проводимого эксперимента была сделана вторая инъекция бевацизумаба, на фоне которой имело место достоверное повышение САД ($p < 0,05$) с сохранением достоверной тенденции увеличения ДАД ($p < 0,05$) в сравнении с результатами как в 3 день эксперимента, так и в день «0». Значимых и достоверных изменений ЧСС выявлено не было.

Началу применения АГТ предшествовало измерение АД в следующей контрольной точке – 13-й день после 1 инъекции бевацизумаба. Гипертензивный эффект химиотерапевтического препарата отразился в увеличении значений гемодинамических параметров в эксперименте на крысах Wistar, при этом достоверность данных приняла значение $p < 0,01$, что выражалось в динамике с предыдущими контрольными точками и свидетельствовало о достижении стабильной бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии. Средние величины роста гипертензивного эффекта бевацизумаба в сравнении с день «0»: САД – от 28 до 39 мм рт. ст., ДАД – 46 мм рт. ст. ЧСС достоверно не изменилась.

Таблица 1

Table 1

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с индуцированной бевацизумабом артериальной гипертензией до начала лечения (группы № 1-3) ($M \pm m$, $n=20$)

Hemodynamic parameters of non-anesthetized rats with bevacizumab-induced arterial hypertension before treatment (groups № 1-3) ($M \pm m$, $n=20$)

№	День измерения Day of measurement	Показатель Index	Группа животных Group of animals		
			Контроль Control	Доксазозин Doxazosin	Телмисартан Telmisartan
1	До начала введения бевацизумаба / день «0» Before start of bevacizumab / day "0"	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	126.5 $\pm$ 2.9	129.4 $\pm$ 3.5	129.1 $\pm$ 3.1
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84.1 $\pm$ 1.8	87.4 $\pm$ 1.9	81.0 $\pm$ 2.3
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	339 $\pm$ 5	346 $\pm$ 8	348 $\pm$ 7
2	3-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 3 days after the 1st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	134.5 $\pm$ 3.9	145.5 $\pm$ 5.8	137.2 $\pm$ 4.9
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	102.6 $\pm$ 2.7*	103.0 $\pm$ 4.5*	108.1 $\pm$ 3.0*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	357 $\pm$ 7	342 $\pm$ 11	357 $\pm$ 12
3	10-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 10 days after the 1st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	151.5 $\pm$ 4.4*	150.7 $\pm$ 6.7*	150.4 $\pm$ 4.2*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	110.4 $\pm$ 4.7*	115.6 $\pm$ 5.9*	116.1 $\pm$ 4.4*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	360 $\pm$ 12	333 $\pm$ 14	359 $\pm$ 10
4	12-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 12 days after the 1st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	165.8 $\pm$ 5.2**	168.3 $\pm$ 6.3**	157.4 $\pm$ 4.4**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	130.4 $\pm$ 4.4**	133.4 $\pm$ 5.3**	127.0 $\pm$ 6.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	348 $\pm$ 12	330 $\pm$ 17	360 $\pm$ 12

Примечание: здесь и далее: * – при $p < 0,05$ по сравнению с показателями в день «0»; ** - при $p < 0,01$ по сравнению с показателями в день «0».

Note: here and further: * – at $p < 0.05$ compared with the indicators on day "0"; ** – at $p < 0.01$ compared with the indicators on day "0".

Большой прирост ДАД обусловлен кардиотоксическим влиянием бевацизумаба на процесс расслабления сердечной мышцы и увеличения силы сопротивления периферических сосудов [14].

Второй этап эксперимента заключался в коррекции бевацизумаб-индуцированной АГ путем внутривенного введения антигипертензивных препаратов различных классов в виде монотерапии на фоне сохранения внутривенных инъекций таргетного химиопрепарата «Бевацизумаб». Сохранение в исследовательской работе химиотерапии было обусловлено для исключения факторов функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, что способствовало чистоте эксперимента и выявлению наиболее эффективного АГП в виде монотерапии. Третья инъекция бевацизумаба была вве-

дена на 15-й день экспериментальной работы, и на следующий день началось изучение эффективности монотерапии АГП для коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии. Данные гемодинамических показателей у крыс после начала коррекции исследуемыми вариантами монотерапии АГП на фоне продолжающихся инъекций бевацизумаба представлены в таблицах 3 и 4.

Из представленных в таблицах 3 и 4 данных видно, что у контрольной (нелеченой) группы животных артериальное давление оставалось повышенным до конца наблюдения. Несмотря на продолжающиеся инъекции бевацизумаба, оно существенно не изменилось по сравнению с контрольной точкой артериальной гипертензии на 12-й день после первой инъекции. В группах, получавших лечение монотерапией

Таблица 2

Table 2

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с индуцированной бевацизумабом артериальной гипертензией до начала лечения (группы № 4-6) ($M \pm m$, $n=20$)

Hemodynamic parameters of non-anesthetized rats with bevacizumab-induced arterial hypertension before treatment (groups № 4-6) ($M \pm m$, $n=20$)

№	День измерения Day of measurement	Показатель Index	Группа животных Group of animals		
			Амлодипин Amlodipine	Лизиноприл Lizinopril	Моксонидин Moxonidine
1	До начала введения бевацизумаба / день «0» Before start of bevacizumab / day "0"	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	127.2 $\pm$ 3.0	126.4 $\pm$ 3.2	130.6 $\pm$ 3.2
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84.0 $\pm$ 1.9	85.3 $\pm$ 1.8	82.3 $\pm$ 2.3
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	355 $\pm$ 9	341 $\pm$ 7	350 $\pm$ 9
2	3-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг 3 days after the 1 st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	143.9 $\pm$ 5.4	143.1 $\pm$ 5.4	138.7 $\pm$ 5.2
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	101.0 $\pm$ 3.6*	100.6 $\pm$ 3.3*	109.5 $\pm$ 3.1*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	346 $\pm$ 11	339 $\pm$ 14	361 $\pm$ 13
3	10-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг 10 days after the 1 st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	158.5 $\pm$ 6.2*	157.7 $\pm$ 6.2*	151.7 $\pm$ 4.2*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	113.7 $\pm$ 5.6*	113.4 $\pm$ 4.9*	117.5 $\pm$ 4.8*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	328 $\pm$ 12	338 $\pm$ 15	351 $\pm$ 11
4	12-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 15 мг/кг 12 days after the 1 st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	166.1 $\pm$ 5.9**	165.3 $\pm$ 5.8**	159.1 $\pm$ 4.4**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	131.6 $\pm$ 5.3**	131.3 $\pm$ 4.4**	128.2 $\pm$ 6.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	340 $\pm$ 17	341 $\pm$ 14	340 $\pm$ 16

антигипертензивными средствами, артериальное давление снизилось ко второму дню после начала терапии: доказозин, амлодипин, лизиноприл ($p<0,01$), моксонидин, телмисартан ($p<0,05$), при этом гипертензивный эффект бевацизумаба устойчиво сохранялся и к 20-му дню после начала коррекции АД, несмотря на проведение монотерапии (преимущественно $p<0,05$), наиболее эффективное снижение влияния бевацизумаба на гемодинамику и тенденция к достижению значений АД до введения препарата моноклональных антител отмечаются на телмисартане (6 и 13 мм рт. ст. соответственно) и лизиноприле (12 и 14 мм рт. ст. соответственно), однако достоверные результаты снижения зафиксированы только на ДАД ($p<0,05$). К моменту окончания наблюдения АД в группах, получавших монотерапию антигипертензивными средствами, снизилось по сравнению с показателями на 12-й день после первой инъекции бевацизумаба. Однако оно не достигло значений, зафик-

сированных в день «0», то есть до начала моделирования артериальной гипертензии, вызванной бевацизумабом. Что касается ЧСС, то ее колебания на протяжении всего периода наблюдения не имели статистической значимости.

Проведенное данное исследование свидетельствует о проявлении кардиотоксического эффекта в виде АД при внутрибрюшинном введении бевацизумаба, что обусловлено согласно одной из теорий связыванием лиганд ФРЭС-А, активирующих передачу сигналов внутри эндотелиальных клеток. Связывание рецептора ФРЭС-2 активирует киназную функцию рецептора, запуская множественные нижестоящие сигнальные каскады, связанные с различными эффектами ФРЭС, включая повышение проницаемости капилляров, повышение выживаемости эндотелиальных клеток в условиях стресса, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, а также высвобождение оксида азота, что приводит к расслаблению гладких мышц

сосудов. Бевацизумаб блокирует эти эффекты [1].

Ингибиторы СП ФРЭС, подавляя функцию эндотелиальных клеток и выработку оксида азота (NO), расширяющего микрососуды, вызывают повышение АД [28]. На моделях животных целенаправленное ингибирование рецепторов

ФРЭС в сердце приводило к общему снижению плотности капилляров, уменьшению гипертрофии сердца, а также дилатации левого желудочка и потере сократительной функции, когда сердце подвергалось перегрузке давлением.

Таблица 3

Table 3

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с индуцированной бевацизумабом артериальной гипертензией после начала лечения (группы № 1-3) ($M \pm m$, $n=20$)

Hemodynamic parameters of non-anesthetized rats with bevacizumab-induced arterial hypertension after the start of treatment (groups № 1-3) ($M \pm m$, $n=20$)

№	День измерения Day of measurement	Показатель Index	Группа животных Group of animals		
			Контроль Control	Доксазозин Doxazosin	Телмисартан Telmisartan
1	До начала введения бевацизумаба / день «0» Before start of bevacizumab / day "0"	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	126.5±2.9	129.4±3.5	129.1±3.1
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84.1±1.8	87.4±1.9	81.0±2.3
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	339±5	346±8	348±7
2	12-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 12 days after the 1 st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	165.8±5.2**	168.3±6.3**	157.4±4.4**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	130.4±4.4**	133.4±5.3**	127.0±6.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	348±12	330±17	360±12
3	2-й день после начала лечения / после 3-й инъекции бевацизумаба 2 days after the start of treatment / after the 3 rd injection of bevacizumab	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	154.5±6.3**	155.3±6.3**	145.5±5.8*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	125.6±7.7**	126.5±5.2**	117.4±6.7*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	347±11	328±14	360±10
4	9-й день после начала лечения 9 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	157.3±6.4**	151.6±5.4**	140.6±3.1*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	127.4±3.7**	112.1±5.3**	104.3±4.3**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	342±12	335±19	361±12
5	16-й день после начала лечения 16 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	157.3±4.1**	148.1±5.8**	138.9±4.2
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	127.4±4.4**	107.3±5.1**	97.7±3.5**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	350±9	333±13	357±11
6	20-й день после начала лечения 20 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	168.2±6.4**	141.2±5.1*	135.0±4.9
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	133.1±6.0**	104.8±4.2*	94.1±4.5*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	332±11	341±12	366±15

Таблица 4

Table 4

Гемодинамические показатели ненаркотизированных крыс с индуцированной бевацизумабом артериальной гипертензией после начала лечения (группы № 4-6) ($M \pm m$, $n=20$)

Hemodynamic parameters of non-anesthetized rats with bevacizumab-induced arterial hypertension after the start of treatment (groups № 4-6) ($M \pm m$, $n=20$)

№	День измерения Day of measurement	Показатель Index	Группа животных Group of animals		
			Амлодипин Amlodipine	Лизиноприл Lizinopril	Моксонидин Moxonidine
1	До начала введения бевацизумаба / день «0» Before start of bevacizumab / day "0"	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	127.2 $\pm$ 3.0	126.4 $\pm$ 3.2	130.6 $\pm$ 3.2
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	84.0 $\pm$ 1.9	85.3 $\pm$ 1.8	82.3 $\pm$ 2.3
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	355 $\pm$ 9	341 $\pm$ 7	350 $\pm$ 9
2	12-й день после 1-й инъекции бевацизумаба 12 days after the 1st bevacizumab injection	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	166.1 $\pm$ 5.9**	165.3 $\pm$ 5.8**	159.1 $\pm$ 4.4**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	131.6 $\pm$ 5.3**	131.3 $\pm$ 4.4**	128.2 $\pm$ 6.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	340 $\pm$ 17	341 $\pm$ 14	340 $\pm$ 16
3	2-й день после начала лечения / после 3-й инъекции бевацизумаба 2 days after the start of treatment / after the 3rd injection of bevacizumab	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	155.8 $\pm$ 5.8**	155.9 $\pm$ 4.3**	158.8 $\pm$ 6.3*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	121.9 $\pm$ 4.7**	120.5 $\pm$ 5.2**	126.1 $\pm$ 5.2*
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	364 $\pm$ 12	356 $\pm$ 12	338 $\pm$ 12
4	9-й день после начала лечения 9 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	150.2 $\pm$ 4.1**	145.9 $\pm$ 5.3**	151.6 $\pm$ 5.3**
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	111.2 $\pm$ 5.1**	108.4 $\pm$ 5.4**	114.9 $\pm$ 4.7**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	345 $\pm$ 12	355 $\pm$ 19	343 $\pm$ 11
5	16-й день после начала лечения 16 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	147.7 $\pm$ 5.3**	141.0 $\pm$ 2.9*	149.0 $\pm$ 3.8*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	102.8 $\pm$ 4.5*	99.9 $\pm$ 3.4**	109.9 $\pm$ 4.1**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	344 $\pm$ 9	349 $\pm$ 16	335 $\pm$ 14
6	20-й день после начала лечения 20 days after the start of treatment	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	141.9 $\pm$ 4.3*	138.3 $\pm$ 4.8	146.8 $\pm$ 5.0*
		ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	100.2 $\pm$ 4.6*	98.9 $\pm$ 3.4*	107.8 $\pm$ 5.4**
		ЧСС, уд./мин Heart rate, beats/min	334 $\pm$ 11	335 $\pm$ 12	341 $\pm$ 15

В работе [26], посвященной коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии, рассматривается положительный гипотензивный эффект препарата «Валсартан» из группы БРА в моноварианте. Стоит отметить, что исследователи в рассматриваемой работе достигли в результате коррекции гемодинамики значений САД и ДАД, которые были приближе-

ны к показателям до введения бевацизумаба. Полученные различия в эффективности действия моновариантов различных АГП в работе [26] и описываемого в данной статье исследования могут быть объяснены различиями по гендерному признаку крыс линии Wistar (самки и самцы соответственно), что в свою оче-

редь обуславливало наличие определенного гормонального статуса животных.

Таким образом, использование различных классов монотерапии АГ не привело к значимому снижению гипертензивного и хронотропного эффектов бевацизумаба к 3 неделе коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс-самцов линии Wistar. В связи с этим не представляется возможным рекомендовать проведение терапии АГ, индуцированной препаратами моноклональных антител, на основе моновариантов антигипертензивных препаратов как 1 линии, так и 2 линии. Применение монотерапии АГП при бевацизумаб-индуцированной АГ является нерациональным, в связи с этим следует рассматривать возможность применения комбинированной терапии АГП с целью эффективной коррекции АГ, индуцированной введением препарата моноклональных антител «Бевацизумаб».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все исследования проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях; «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012) и в соответствии с решением регионального Этического комитета при Курском государственном медицинском университете (протокол № 3 от 17.10.2022 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Хлямов С.В. – анализ литературы, разработка концепции и дизайна, выполнение эксперимента, сбор материала, интерпретация результатов исследования; Маль Г.С. – редактирование и переработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Артюшкова Е.Б. – редактирование и переработка рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи; Гладченко М.П. – сбор материала, интерпретация результатов исследования, формулирование выводов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stacker S.A., Achen M.G. The VEGF signaling pathway in cancer: the road ahead. *Chin J Cancer*. 2013;32(6):297-302. DOI:10.5732/cjc.012.10319.
- Papetti M., Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;282(5):C947-C970. DOI: 10.1152/ajpcell.00389.2001
- Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П. Химиотерапия онкологических заболеваний и риск развития кардиотоксического профиля на примере человеческого рекомбинированного моноклонального антитела бевацизумаб. *Innova*. 2023;1(30):52-59 [Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P. Chemotherapy of oncological diseases and the risk of developing a cardiotoxic profile using the example of the human recombinant monoclonal antibody bevacizumab. *Innova*. 2023;1(30):52-59 (in Russ.)]. EDN: MICJXL.
- Regino C.A., Cardona-Vélez J., Bello Simanca J.D., Miranda Arboleda A.F., Gamboa Arroyave J.G., Jaimes F. Cardio-oncology Clinical Assessment and Screening in Patients Undergoing High Toxicity Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2022;14(12):e32513. DOI: 10.7759/cureus.32513.
- Newton H.B. Bevacizumab: Review of Development, Pharmacology, and Application to Brain Tumors. *Clinical Medicine Therapeutics*. 2009;1:1577-1597. DOI: 10.4137/CMT.S2042.
- Ellis L.M. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2006;33(5 Suppl 10):S1-S7. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.08.002.
- Kazazi-Hyseni F., Beijnen J.H., Schellens J.H. Bevacizumab. *Oncologist*. 2010;15(8):819-825. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0317.
- Mao C.L., Seow K.M., Chen K.H. The Utilization of Bevacizumab in Patients with Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review of the Mechanisms and Effects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6911. DOI: 10.3390/ijms23136911.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. DOI: 10.1002/ijc.33588.
- Chhikara B.S., Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chem Biol Lett*. 2023;10(1):451.
- Matthews H.K., Bertoli C., de Bruin R.A.M. Cell cycle control in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):74-88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R., Chen H.X., Durand J.B., Elliott W.J., Ivy S.P., Leier C.V., et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596-604. DOI: 10.1093/jnci/djq091.
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteghiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., et al. 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). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г. и др. Евразийские кли-

- нические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2022;(1):6-79 [Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vicenya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V., Panchenko E.P., Poltavskaya M.G., et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications during antitumor therapy (2022). *Eurasian Cardiological Journal*. 2022;(1):6-79 (in Russ.)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79. EDN: SIVDQT.
16. Wasserstrum Y., Kornowski R., Raanani P., Leader A., Pasvolksy O., Iakobishvili Z. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens. *Cardiooncology*. 2015;1(1):6. DOI: 10.1186/s40959-015-0009-4.
 17. Гладченко М.П., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Хлямов С.В., Елисеева Р.С. Эффективность нефиксированных комбинаций антигипертензивной терапии при лечении бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(4):132 [Gladchenko M.P., Mal G.S., Artyushkova E.B., Khlyamov S.V., Eliseeva R.S. Efficacy of unfixed combinations of antihypertensive therapy in the treatment of bevacizumab-induced arterial hypertension in Wistar rats. *Modern problems of science and education*. 2023;(4):132 (in Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.32918. EDN: DWEPAZ.
 18. Steingart R.M., Yadav N., Manrique C., Carver J.R., Liu J. Cancer survivorship: cardiotoxic therapy in the adult cancer patient; cardiac outcomes with recommendations for patient management. *Semin Oncol*. 2013;40(6):690-708. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.010
 19. Copur M.S., Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(3):151-156. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.03.021.
 20. McKay R.R., Rodriguez G.E., Lin X., Kaymakcalan M.D., Hamnvik O.P., Sabbisetti V.S., Bhatt R.S., Simantov R., Choueiri T.K. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(11):2471-2479. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2332.
 21. Small H.Y., Montezano A.C., Rios F.J., Savoia C., Touyz R.M. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol*. 2014;30(5):534-543. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.02.011.
 22. Steingart R.M., Bakris G.L., Chen H.X., Chen M.H., Force T., Ivy S.P., Leier C.V., Liu G., et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J*. 2012;163(2):156-163. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.10.018.
 23. Ткаченко П.В., Липатов В.А., Привалова И.Л., Северинов Д.А., Хмаро Н.И. Этико-правовые аспекты экспериментальной практики. *Innova*. 2016;1(2):29-35 [Tkachenko P.V., Lipatov V.A., Privalova I.L., Severinov D.A., Khmaro N.I. Ethical and legal aspects of experimental practice. *Innova*. 2016;1(2):29-35 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/innova/2016.1/08. EDN: XKQCYT.
 24. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(1):80-92 [Lipatov V.A., Kryukov A.A., Severinov D.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of conducting experimental biomedical research in vivo. Part I. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2019;27(1):80-92 (in Russ.)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92. EDN: KYDUUL
 25. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):245-257 [Lipatov V.A., Kryukov A.A., Severinov D.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of conducting experimental biomedical research in vivo. Part II. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2019;27(2):245-257 (in Russ.)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257. EDN: GIEJQL.
 26. Balci M.A., Özyiğit M. Özgür, İpek V., Kafa İlker M., Kurt E. Investigation of the Pathogenesis and Treatment Efficiency of Bevacizumab-Induced Hypertension in the Rat Model. *Med Lab Tech J*. 2019;5(1): 16-23.
 27. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):19-28 [Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Selecting a drug dose for preclinical studies: interspecies dose transfer. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical Products*. 2020;10(1):19-28 (in Russ.)]. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28. EDN: KVZBBV.
 28. Хлямов С.В. Вторичная артериальная гипертензия как кардиотоксичность при назначении антиангиогенной таргетной терапии на примере моноклонального антитела бевацизумаб. *Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды*. 2023;4(1):46-53 [Khlyamov S.V. Secondary arterial hypertension as cardiotoxicity in the administration of antiangiogenic targeted therapy using the example of the monoclonal antibody bevacizumab. *Natural Resources of the Earth and Environmental Protection*. 2023;4(1):46-53 (in Russ.)]. EDN: UHTJLD.

Поступила в редакцию 22.11.2024

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Хлямов С.В., Маль Г.С., Артышкова Е.Б., Гладченко М.П. Эффективность моновариантов антигипертензивной терапии при коррекции бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии у крыс линии Wistar. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):53–63. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/07. EDN: MSACMO.

EFFICIENCY OF MONO-VARIANTS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN THE CORRECTION OF BEVACIZUMAB-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION IN WISTAR RATS

© Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective – to determine the efficiency of correction of hemodynamic parameters in bevacizumab-induced arterial hypertension in laboratory Wistar rats with monovariant administration of antihypertensive drugs.

Materials and methods. Modeling of bevacizumab-induced arterial hypertension in Wistar rats was carried out by intraperitoneal administration of a monoclonal antibody drug. Hemodynamic parameters were recorded in male Wistar rats using the hardware and software complex for electrophysiological studies MP150 manufactured by Biopac Systems, Inc., USA, with data processing converted by the AcqKnowledge 4.4 program. 6 groups of rats (age – 8 months, weight – 400±40 g), 10 male rats in each group. The control group received Bevacizumab at a dose of 15 mg/kg per week for a 4-week period and 5 groups in addition to monotherapy with antihypertensive drugs after achieving stable bevacizumab-induced arterial hypertension: doxazosin, telmisartan, amlodipine, lisinopril, moxonidine at doses of 0.08; 3.1; 0.4; 0.8; 0.016 mg/kg/day for 3 weeks, respectively.

Results. Correction of bevacizumab-induced hypertension using monovariants of antihypertensive drugs showed efficacy by the 20th day of their intragastric administration, while blood pressure remained elevated in control animals, and in groups where hypertension was corrected with monotherapy, hemodynamic parameters did not reach the values recorded in Wistar rats before intraperitoneal administration of bevacizumab.

Conclusion. Intraperitoneal administration of bevacizumab to Wistar rats at a total dose of 60 mg/kg leads to a persistent increase in arterial pressure. Monovariant therapy with antihypertensive drugs in bevacizumab-induced arterial hypertension is irrational, in this regard, the possibility of using combination therapy with antihypertensive drugs should be considered for the purpose of effective correction of arterial hypertension induced by the administration of a monoclonal antibody drug.

Keywords: cardiotoxicity; arterial hypertension; bevacizumab; antihypertensive drugs; cardio-oncology.

Khlyamov Stanislav V. – Assistant at the Department of Pharmacology, Post-graduate Student at the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8985-9599. E-mail: khlyamovsv@kursksmu.net (corresponding author)

Mal Galina S. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1712-5005. E-mail: malgs@kursksmu.net

Artyushkova Elena B. – Dr. Sci. (Bio.), Associate Professor, Director of Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: artushkovaeb@kursksmu.net

Gladchenko Mikhail P. – Cand. Sci. (Pharm.), Senior Researcher at the Laboratory of Preclinical Studies of Medicines of Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3627-9747. E-mail: gladchenkomp@kursksmu.net

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

All studies were carried out in compliance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used in experimental research; "Guidelines for conducting preclinical studies of drugs" (Moscow, 2012) and in accordance with the decision of the regional ethics committee at Kursk State Medical University (protocol No. 3 of October 17, 2022).

AUTHORS CONTRIBUTION

Khlyamov S.V. – literature analysis, development of concept and design, implementation of the experiment, collection of material, interpretation of research results; Mal G.S. – editing and revision of the manuscript, approval of the final version of the article for publication; Artyushkova E.B. – editing and revision of the manuscript, final approval for publication of the manuscript; Gladchenko M.P. – collection of material, interpretation of research results, formulation of conclusions.

Received 22.11.2024

Accepted 25.06.2025

For citation: Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P. Efficiency of monovariants of antihypertensive therapy in the correction of Bevacizumab-induced arterial hypertension in Wistar rats. *Humans and their health*. 2025;28(2):53–63. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/07. EDN: MSACMO.