

Влияние фенобарбитала и бензонала на содержание белка и цитохромов в микросомах печени крыс ($M \pm m$, $n=9-12$)

Показатели	Контроль	Фенобарбитал	Бензонал
Гексобарбиталовый сон, мин	21,4±2,5	5,3±1,8*	9,1±2,1*
Белок, мг/орган	54,7±6,1	145,2±14,3*	135,3±12,9*
Цитохром P-450, нмоль/г белка	0,92±0,05*	4,41±0,43*	3,36±0,35*
Цитохром b5, нмоль/г белка	0,38±0,03	0,63±0,04*	0,78±0,07*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

ных или нетоксичных веществ (диметилфосфата, дихлорвинилового спирта, дихлорацетальдегида, а также дихлорэтанола, дихлоруксусной кислоты) [6] после индукции ФБ и БЗ цитохром P-450-зависимых монооксигеназ значительно снижалась по сравнению с действием диметилдихлорвинилфосфата без применения индукторов МС и была несущественно ниже контрольных значений ($p > 0,05$). Под влиянием ФБ и БЗ статистически значимо уменьшилось время гексенолового сна, содержание белка и цитохромов P-450 и b5 в печени (табл. 2), что, вероятно, обуславливает повышение показателей системы иммунитета.

Обсуждение. Увеличение показателей, характеризующих состояние иммунного статуса у животных, при назначении ФБ и БЗ, может быть обусловлено индукцией цитохром P-450-зависимых монооксигеназ в лимфоидной ткани (иммунокомпетентных клетках - ИКК). Известно, что витамин А, левамизол, фенобарбитал и другие вещества, индуцирующие МС, способны повышать активность Т-лимфоцитов, ЕКК в результате индукции в ИКК цитохром-P-450-зависимых монооксигеназ [4].

Цитохром P-450-зависимые монооксигены печени и лимфоидной ткани, значительно повышая биотрансформацию хлорофоса, превращают его в более токсичный ДДВФ (феномен «летального синтеза») [2, 6], что существенно увеличивает иммунотоксичность подвергнувшегося биотрансформации хлорофоса.

Угнетение реакций иммунной системы ДДВФ, снижается предварительной индукцией МС, энзимы которой приводят к образованию менее ядовитых (или нетоксичных) соединений. Следует отметить, что при действии хлорофоса иммунотоксичность обусловлена как самим ФОС, так и его метаболитом ДДВФ, а при интоксикации ДДВФ супрессия иммунных реакций связана только с действием диметилдихлорвинилфосфатом (его метаболиты малотоксичны или нетоксичны) [3, 6].

Таким образом, в зависимости от характера метаболизма ФОС (образующихся при их биотрансформации продуктов) цитохром P-450-зависимые монооксигеназы могут повышать или снижать их иммунотоксичность.

Закключение.

1. Использование индукторов монооксигеназной системы фенобарбитала и бензонала перорально в течение трех суток в дозах соответственно 50 и 70 мг/кг до острого отравления животных хлорофосом, метаболизирующегося в организме до высокотоксичного соединения диметилдихлорвинилфосфата (ДДВФ), вызывает увеличение его иммунотоксических свойств.

2. Применение индукторов цитохром P-450-зависимых монооксигеназ до острой интоксикации диметилдихлорвинилфосфата (ДДВФ), который биотрансформируется в организме до малотоксичных или нетоксичных веществ, существенно уменьшают его супрессирующее действие на показатели системы иммунитета.

Библиографический список

1. Забродский, П.Ф. Оценка защиты фармакологическими средствами, индуцирующими монооксигеназные энзимы от пестицидов по показателям летальности / П.Ф. Забродский, М.Н. Линючев // Эксперим. и клин. фармакол., 1993. – Т. 56. – №5. – С. 47-49.
2. Каган, Ю.С. Использование индукции цитохрома P-450 как один из новых принципов терапии отравлений фосфорорганическими инсектицидами / Ю.С. Каган, Н.В. Кокшарева, Л.М. Овсянникова // Вестн. АМН СССР – 1980. – № 8. – С. 55-57.
3. Забродский, П.Ф. Иммунотоксикология ксенобиотиков / П.Ф. Забродский, В.Г. Мандыч. – Саратов: СВИБХЗ, 2007. – С. 420.
4. О взаимосвязи активности цитохрома P-450 в лимфоцитах с их иммунной функцией / А.Н. Саприн, А.В. Караулов, Л.А. Пирузян // Докл. АН СССР. – 1982. – Т. 267. – № 5. – С. 1276-1280.
5. Козлов, В.А. Активность цитохром P-450-зависимых монооксигеназ и функции иммунокомпетентных клеток / В.А.Козлов, Г.Ю. Любимов, Н.Н. Вольский // Вестн. АМН СССР – 1991. – № 12. – С. 8-13.
6. Общая токсикология // Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 56-58.
7. Венгеровский, А.И. Эффективность ферментиндуцирующих средств при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном / А.И. Венгеровский, И.М. Седых, А.С. Саратиков // Эксперим. и клин. фармакол. – 1993. – Т.56. – № 5. – С. 47-49.
8. Власова, Т.А. Определение содержания белка, цитохромов P-450 и b-5 после применения индукторов монооксигеназной системы / Т.А. Власова, А.И. Венгеровский, А.С. Саратиков // Хим.-фарм. журн. – 1994. – №3. – С. 45-47.

УДК 616-006.448-031.14-02:616.71-008.9-052(045)

Обзор

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

А.А. Свистунов – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, проректор по общим вопросам, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **А.В. Рута** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **О.В. Шевченко** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук.

PECULIARITIES OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

A.A. Svistunov – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Pro-rector on Common Matters, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **A.V. Ruta** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Assistant, Candidate of Medical Science;

O.V. Shevchenko – Saratov State Medical University n.a. V.I. Rasumovsky, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 25.12.09 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

А.А. Свистунов, А.В. Рута, О.В. Шевченко. Особенности костного метаболизма у больных множественной миеломой. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, том 6, № 1, с. 48–52.

Множественная миелома (ММ) является одним из наиболее распространенных гемобластозов, составляя в структуре онкогематологических заболеваний не менее 10%. Заболевание сопровождается деструкцией костной ткани и неизменно приводит к летальному исходу. Остеопенический синдром является ведущим более чем у 70% больных уже в дебюте заболевания. Поражение костей скелета рентгенологически обнаруживается у 80% больных. У этих больных отмечается резкое снижение минеральной плотности костной ткани и повышение уровня маркеров костной резорбции и костеобразования (костная кислая фосфатаза, костная щелочная фосфатаза, дезоксиридолин). Эти показатели костного метаболизма могут являться предикторами эффективности и безопасности терапии остеопенического синдрома у больных множественной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, остеопенический синдром, минеральная плотность костной ткани, костная резорбция.

A.A. Svistunov, A.V. Ruta, O.V. Shevchenko. Peculiarities of bone metabolism in patients with multiple myeloma. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2010, vol. 6, № 1, p. 48–52.

Multiple myeloma is one of the most widespread hemoblastosis. In the structure of oncohematology it takes up about 10%. It follows with destruction of bones and results in lethal outcome. Osteopenic syndrome is leading in more than 70% of patients at the beginning of this medical condition. Damage of the skeleton is found at 80% of patients by means of X-ray. Patients suffer from decrease of osseous tissue mineral density and increase in level markers of osseous resorption and elaboration (bones acid and alkaline phosphatases, desoxyriptide). These indices can be used as predictors of efficiency and safety of treatment of osteopenia in patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, osteopenia, osseous tissue mineral density, osseous resorption.

Множественная миелома (ММ) является одним из наиболее распространенных гемобластозов, составляя в структуре онкогематологических заболеваний не менее 10%. Статистически отмечается, что показатель заболеваемости ММ в европейской популяции незначительно колеблется вокруг 3,3 на 100000 населения в год. То есть, ММ встречается чаще, чем острый лимфобластный лейкоз, все формы острых нелимфобластных лейкозов, хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз, эритремия и другие, менее распространенные гемобластозы. ММ – В-клеточная неоплазия, характеризующаяся экспрессией (преимущественно в костном мозге) медленно пролиферирующих плазматических клеток, вырабатывающих большое количество моноклональных иммуноглобулинов [1]. Заболевание сопровождается деструкцией костной ткани и неизменно приводит к летальному исходу [2]. ММ составляет 1% всех неоплазий и около 10-15% опухолей кроветворной ткани [3]. Её заболевают в основном пожилые люди, средний возраст которых около 60 лет, и только в 2% случаев заболевают лица моложе 40 лет [4]. Средняя же продолжительность жизни больных 30 месяцев [5]. Причины развития и учащения ММ в последние десятилетия остаются неясными [3]. В литературе обсуждается ряд факторов: генетическая предрасположенность, влияние хронической антигенной стимуляции, радиационные и химические воздействия, вирусное повреждение генома [1].

При множественной миеломе происходит опухолевая трансформация на уровне В-лимфоцитов – клеток памяти или плазмобластов, сохраняющих способность созревать и дифференцироваться в плазматические клетки [6]. В результате этого формируется клон плазматических клеток, продуцирующих однородные по иммунологическим признакам иммуноглобулины (парапротеины), принадлежащие к классам IgG, IgA, IgD, IgM, IgE [7, 1]. Существуют также формы миеломной болезни, при которых

опухолевые клетки синтезируют только свободные легкие или тяжелые цепи иммуноглобулинов. Свободные легкие цепи обнаруживаются в моче в виде белка Бенс-Джонса [6].

В последние годы установлена большая роль цитокинов в пролиферации миеломных клеток [6]. Опухолевые плазматические клетки, по данным ряда авторов, стимулируются различными ростовыми факторами, в основном интерлейкином-6 (Ил-6), а также, возможно, грануломоноцитарным колониестимулирующим фактором, Ил-3, Ил-1, которые продуцируются костномозговыми моноцитами, макрофагами, Т-клетками (паракринная стимуляция) [4] или самими миеломными клетками (аутокринная стимуляция) [7].

Ил-6 – основной стимулятор роста и дифференцировки миеломных клеток и клеток предшественниц опухолевого моноклона. Высокий уровень Ил-6 в сыворотке и большое число рецепторов к Ил-6 на поверхности плазматических клеток выявляются при агрессивном течении ММ и прогрессировании болезни [4]. Некоторые другие цитокины, такие как грануломоноцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), Ил-1, Ил-3, Ил-5, также стимулируют пролиферацию плазматических клеток при ММ [1, 8]. ГМ-КСФ и Ил-1 усиливают эффект Ил-6, а Ил-3 и Ил-5 стимулируют продукцию миеломными клетками рецепторов к Ил-6 [9, 10].

Для ММ характерна экспансия клона злокачественных плазматических клеток в костном мозге, которая приводит к разнообразным клиническим проявлениям [11]. Основными жалобами больных являются боли в костях (40-56%) и за грудиной, головокружение и головные боли, одышка и сердцебиение, слабость и утомляемость (45%), потеря массы тела (17%), а у 5-11% больных отмечаются носовые и десневые кровотечения [12].

У 45% больных ведущим клиническим признаком выступает поражение почек. Нарушение функции почек – опасное осложнение ММ [13]. Оно занимает одно из ведущих мест среди причин смерти больных ММ [14]. Болезнь может начинаться с почечной недостаточности, быстро нарастающей вплоть до олигурии и требующей неотложного гемодиализа [15].

Ответственный автор — Шевченко Ольга Валерьевна
410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии,
тел.: (8452) 53-46-23
E-mail: shevchenkoov@inbox.ru

В зависимости от рентгенологической картины, данных исследования костей скелета, результатов морфологического анализа пунктатов грудины и гистологического исследования костного мозга различают диффузно-очаговую, множественно-очаговую и диффузную форму ММ [12, 11, 2]. К редким формам относятся склерозирующая ММ и форма с преимущественным поражением паренхиматозных органов [5]. Для установления иммунохимического варианта заболевания производится исследование крови на содержание наиболее часто встречаемых иммуноглобулинов G, A, M, а при необходимости кровь исследуется на IgD и IgE [1]. Кроме того, по данным литературы, ММ делится на стадии и подстадии, при этом используется система стадирования, предложенная В.Г.М. Durie и С.Е. Salmon (1975), которая до сих пор является общепризнанной. Классификация основана на представлении об опухолевой прогрессии и корреляции между массой опухоли, определяемой по продукции парапротеина, клиническими проявлениями и прогнозом у больных ММ [13]. Исходя из предложенной градационной системы, у больных с 1 стадией ММ наблюдаются низкие темпы продукции М-компонента, а масса опухолевых клеток менее 600г/м². Для 2 стадии болезни характерна средняя скорость продукции М-компонента, масса опухолевых клеток соответствует 600-1200 г/м². При 3 стадии ММ имеет место высокая скорость продукции парапротеина, а миеломаклеточная масса превышает 1200г/м² [15, 5]. Значение функции почек в определении прогноза заболевания нашло свое отражение в разделении каждой из трех стадий на подгруппы А и В, в зависимости от уровня креатинина в сыворотке крови [12, 16, 15, 1, 13]. По течению выделяют тлеющую и индолентную формы ММ. Выделяют латентную, или бессимптомную, миелому (классификация ВОЗ). Кроме того, по течению ММ различают медленно прогрессирующую форму, быстро прогрессирующую и агрессивную, в том числе и саркомоподобную, с вовлечением в патологический процесс различных органов и тканей, и быстрым развитием химиорезистентности [16, 1, 17].

ММ нередко начинается внезапно, резкими болями в каком-либо отделе скелета, например, по типу острого радикулита или спонтанным переломом одной из костей [11]. Оссалгический синдром является ведущим более чем у 70% больных ММ уже в дебюте заболевания. При ММ 2-3 стадии поражение костей скелета рентгенологически обнаруживается у 80% больных и у 1/3 выявляются почечные нарушения [18]. Обычно метастазы в кости подразделяются на литические, склеротические и смешанные – в соответствии с рентгенологической картиной очага поражения. По данным С.С. Бессмельцева, у 47% больных регистрируются литические поражения, у 20% – комбинация остеопороза, лизиса и патологических переломов. Остеопороз без признаков остеолита регистрируется у 27 % больных ММ, остеосклероз – у 2% [11]. Однако эта классификация является упрощенной, и обычно в пораженной кости оба процесса протекают параллельно. Это определяется рентгенологически, гистологически, а в последнее время и по биохимическим параметрам уровня костной резорбции [5, 10].

При ММ пролиферирующие в костном мозге опухолевые клетки, а также нормальные клетки и стромальные элементы в ответ на плазмноклеточную инфильтрацию секретируют остеокластактивирующие факторы (ОАФ), природа которых окончательно не

выяснена [19]. Они представляют собой гетерогенный класс различных лимфокинов, фактор некроза опухоли-β (ФНО – β), интерлейкин-1β (IL – 1β), IL-6 и IL-6-рецептор. У некоторых больных ММ наблюдается одновременное увеличение содержания пептидов паратиреоидного гормона (PTHrP) [4]. В результате возрастает число и активность остеокластов, вызывающих резорбцию костной матрицы [1, 6]. Остеокласты разрушают кость вокруг опухолевых клеток, при этом восстановление кости остеобластами отстаёт и не может компенсировать потерю костной массы [20]. Наряду с признаками интенсивной резорбции, выражающимися в увеличении количества и размеров остеокластов, а также поверхности костной резорбции, обнаружили пролиферацию остеобластов и увеличение их поверхности, однако скорость костеобразования существенно отставала от скорости резорбции [21, 22]. Так же, по данным ряда авторов, продукция и активность ОАФ частично связаны с синтезом простагландинов и высвобождением при ММ лизосомальных ферментов, индуцирующих деструкцию и деминерализацию костной ткани [23, 24, 25]. Все это обуславливает генерализованное разрушение кости. Наблюдается увеличение содержания кальция, фосфора, кальцитонина и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови, что отражает активный процесс деминерализации и распад органического субстрата костного вещества, отмечается истощение депо кальция и фосфора в костях [26].

По современным данным, при ММ наблюдается локальный и генерализованный остеолит, нарушается фосфорно-кальциевый обмен, в крови и моче нередко обнаруживаются высокие концентрации кальция и фосфора [11].

Начавшись процесс остеолита приобретает непрерывный характер за счет патологического хемотаксиса продуктов остеолита на опухолевые клетки и элементы макрофагально-моноцитарной системы, которая, возможно, служит источником образования новых остеокластов [27]. Наиболее распространенный остеолитический характер поражения скелета реализуется при нарушении баланса между процессами резорбции и формирования костной ткани, который возникает в результате активации или увеличения количества остеокластов, а также снижения количества или функциональной компетенции остеобластов [9].

Клиническими проявлениями остеолита являются боли в костях и гиперкальциемия. Боль в костях – наиболее часто встречающийся тип болей при ММ и важная проблема как госпитальной, так и социальной практики [20]. Эти боли характеризуются тем, что их трудно локализовать, они часто имеют постоянный, ноющий характер или вызывают ощущение жжения и сопровождаются эпизодами острого дискомфорта. Нередко боль усиливается по ночам, вызывает бессонницу и не проходит в горизонтальном положении. Боль может появляться вокруг суставов в результате механических или биохимических изменений или как результат деструкции прилегающей кости. Болевой синдром влияет на качество жизни больного [1, 6]. Выраженность боли и скорость резорбции костной ткани связаны между собой. Деструкция костей снижает их функцию как аппарата, удерживающего вес, что сначала приводит к разрушению трабекул и микропереломам, а впоследствии – к полной потере целостности костного аппарата.

Кортикальный слой и костный мозг не имеют чувствительных рецепторов, поэтому болевая импуль-

сация может исходить только из механорецепторов надкостницы. Предполагаются следующие механизмы возникновения болевого синдрома:

1. Механическая стимуляция рецепторов из-за растяжения тканей вследствие повышения внутрикостного давления растущим опухолевым инфильтратом;

2. Химическая стимуляция механорецепторов биологически активными пептидами, простагландинами, которые в большом количестве высвобождаются при остеоллизе, а также выделяются миеломными клетками [11].

Боли в костях наблюдаются в 75% случаев, причем у 50% больных боль локализовалась в спине, у 20% – в ребрах, у 7% – в верхних и у 11% – в нижних конечностях. На момент постановки диагноза у 54% пациентов рентгенологически были выявлены переломы позвонков и 33% имела место гиперкальциемия [19].

Наиболее распространенный метод диагностики костных повреждений, наблюдаемый при различных заболеваниях, в том числе и при ММ, – рентгенография [12]. Однако этот метод позволяет выявить поражение скелета лишь при наличии структурных изменений, визуализация которых возможна при деминерализации костной ткани на 30-40% [28]. В настоящее время принято оценивать степень тяжести остеопороза путем определения минеральной плотности костной ткани [11].

В качестве биохимического маркера формирования костной ткани используется исследование активности щелочной фосфатазы (ЩФ), которое до сих пор остаётся одним из распространенных тестов в клинической практике [1]. Щелочная фосфатаза представляет собой семейство ферментов, отличительными свойствами которых является органная специфичность. Установлено, что костная ЩФ синтезируется остеобластами и её активность в сыворотке крови коррелирует с образованием коллагена, т.е. отражает интенсивность костеобразования [29]. При остеопорозе, остеомалации и некоторых других заболеваниях скелета метаболического характера наблюдается увеличение активности костной фракции ЩФ [28]. Другим наиболее специфическим маркером активности остеобластов является остеокальцин, который продуцируется исключительно этими клетками. Он способен путем хемотаксиса привлекать клетки-предшественники остеокластов, способствуя тем самым замедлению процессов резорбции [30].

Среди маркеров костной резорбции, по данным литературы, следует отметить гидроксипролин. Это незаменимая аминокислота, которая входит в состав коллагена разных типов, и её высокое содержание обеспечивает, в определенной степени стабильность коллагеновых фибрилл [31]. Несмотря на то, что гидроксипролин широко используется в клинической практике в качестве критерия костной резорбции, в последние годы было обнаружено отсутствие взаимосвязи между экскрецией гидроксипролина и объективными признаками костной резорбции. Отмечено также усиление его экскреции с мочой у онкологических больных без признаков поражения костной ткани [32, 33].

Наиболее специфичными критериями резорбции костной ткани, по данным ряда авторов, являются пиридолин и дезоксипиридолин. В отличие от гидроксипиридолина, который может реутилизироваться в процессе синтеза коллагена, пиридолин и дезоксипиридолин не метаболизируются в печени, что обеспечивает их высокую специфичность и чувствительность, как критериев костной резорбции [28, 34]. В литера-

туре указывается на зависимость уровней пиридолина и дезоксипиридолина от степени снижения минеральной плотности костной ткани [11]. При снижении минеральной плотности кости менее чем на 2,5 стандартных отклонения от нормы (признак остеопении) экскреция свободных и общих пиридолина и дезоксипиридолина существенно ниже, чем при остеопорозе, при котором снижение минеральной плотности превышает указанное стандартное отклонение [28].

При ММ, по данным современной литературы, репарация костных дефектов наступает редко и очень медленно [1]. Даже при достижении ремиссии заболевания болевой синдром, особенно в опорных частях скелета, сохраняется, прочность пораженных костей снижена [2, 35]. Всё это ведет к инвалидизации больных и сокращает их жизнь. Существенно страдает качество жизни больных, которые из-за выраженного болевого синдрома и частых патологических переломов скелета вынуждены постоянно принимать анальгетические, а зачастую, и наркотические препараты [20]. Это актуально в связи с тем, что в настоящее время ММ «омолаживается», т.е. ею страдают не только люди пожилого и старческого возраста, но и довольно молодые пациенты (в возрасте 30-40 лет) [11, 1].

Обзор литературы указывает, что у больных множественной миеломой отмечается резкое снижение минеральной плотности костной ткани и повышение уровня костной резорбции и костеобразования (концентрация костной кислой фосфатазы, костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови, дезоксипиридолина и кальция в моче, отношение концентрации кальция к креатинину в утренней моче). Эти показатели уровня костного метаболизма могут являться предикторами эффективности и безопасности терапии остеопенического синдрома у больных множественной миеломой. На основе данных показателей возможно составление прогноза заболевания и программ комплексной терапии.

Библиографический список

1. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. – М.: Медицина, 2003. – Т.2. – С. 151-268.
2. Молекулярные основы множественной миеломы / Г.Д. Телегеев, А.Н. Колийчук, М.В. Дыбков, С.С. Малюта // Биополимеры и клетка. – 1997. – № 6. – С. 427-435.
3. Kanis, J.A. Bisphosphonates in multiple myeloma / J.A. Kanis, E.V. McCloskey // *Cancer*. – 2000. – Vol. 15. – P. 3022-3032.
4. Torcia, M. Modulation of osteoclast-activating factor activity of multiple myeloma bone marrow cells by different interleukin-1 inhibitors / M. Torcia, M. Lucibello, E. Vannier // *Experimental Hematology*. – 1996. – Vol. 24. – P. 868-874.
5. Голенков, А.К. Множественная миелома / А.К. Голенков, В.Н. Шабалин. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 144 с.
6. Окорков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окорков. – М.: Медицинская литература, 2001. – Т.4. – 502 с.
7. Dierlamm, T. IgM myeloma: a report of four cases / T. Dierlamm, E. Laack, J. Dierlamm // *Hematology*. – 2002. – Vol. 81. – P. 136-139.
8. Телегеев, Г.Д. Множественная миелома: цитогенетические нарушения как ключ к патогенезу и терапии / Г.Д. Телегеев, С.А. Гусева, В.М. Мачило // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 6-12.
9. Chaudhary, L. Production of various cytokines by normal human osteoblast like cells in response to interleukin-1 and tumor necrosis factor- α : lack of regulation by 17 β -estradiol / L. Chaudhary, T. Spelsberg, B. Riggs // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 130. – P. 2528-2531.
10. Dallas, S.L. Ibandronate reduced osteolytic lesions but not tumor burden in a murine model of myeloma bone disease / S.L. Dallas, I.R. Garrett, B.O. Oyajobi // *Blood*. – 1999. – Vol. 93. – P. 1697-1706.

11. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. – СПб.: Диалект, 2004. – 446 с.
12. Андреева, Н.Е. Иммуноглобулинопатии / Н.Е. Андреева, Е.В. Чернохостова – М.: Медицина, 1985. – 238 с.
13. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. – М.: Медицина, 1985. – Т.1. – 429 с.
14. Абдулкадыров, К.М. Влияние различных режимов химиотерапии на длительность жизни и причины смерти больных множественной миеломой (ретроспективный анализ) / К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев // Вопросы онкологии, – 1997. – № 3. – С. 341-346.
15. Бессмельцев, С.С. Диагностика осложнений при множественной миеломе и методы их коррекции (пособие для врачей) / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров, Ю.Л. Кацадзе – СПб., 1997. – 17 с.
16. Бессмельцев, С.С. Современная химиотерапия множественной миеломы / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы научно-практической конференции, СПб., 6-8 июня 2000г.), – 2000. – С. 30-38.
17. Plasma cell myeloma -new biological insights and advances in therapy / B. Barlogie, J. Epstein, P. Selvanayagam, R. Alexanian // Blood. – 1989. – Vol. 73. – P. 86-879.
18. Rosen, L.S. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial / L.S. Rosen, D. Gordon, M.M. Kaminski // Cancer Journal. – 2001. – Vol. 7. – P. 377-387.
19. Firkin, F. Parathyroid hormone-related protein in hypercalcaemia associated with haematological malignancy / F. Firkin, J.F. Seymour, A.M. Watson // Br. J. Haematology. – 1996. – Vol. 94. – P. 486-492.
20. Морфологическая характеристика структур кровяного микроокружения у больных множественной миеломой / К.М. Абдулкадыров, О.А. Рукавицын, С.С. Бессмельцев, В.И. Ругаль // Гематология и трансфузиология, – 1996. – № 1. – С. 13-16.
21. Lorenzo, J.A. The role of cytokines in the regulation of local bone resorption / J.A. Lorenzo // Crit. Rev. Immunology. – 1991. – Vol. 11. – P. 195-213.
22. Oral bisphosphonates: A review of clinical use in patients with bone metastases / P. Major, A. Upton, J. Berenson, G. Hortobagyi // Cancer. – 2000. – Vol. 1. – P. 6-14.
23. Noda, M. Fibroblast growth factor enhances type I transforming growth factor gene expression in osteoblast-like cells / M. Noda, R. Vogel // Journal Cell Biology. – 1989. – Vol. 109. – P. 2529-2535.
24. Rodan, S.B. Bone resorptive factor produced by osteosarcoma cells with osteoblastic features is PGE / S.B. Rodan, G.A. Rodan, H.A. Simmons // Biochemistry Biophysics Result Community. – 1981. – Vol. 102. – P. 1358-1365.
25. Rodan, S.B. Growth stimulation of rat calvaria osteoblastic cells by acidic fibroblast growth factor / S.B. Rodan // Endocrinology. – 1987. – Vol. 121. – P. 1917-1923.
26. Kanis, J.A. The use of clodronate in disorders of calcium and skeletal metabolism / J.A. Kanis, E.V. McCloskey // Prog. Basic. Clinical Pharmacology. – 1990. – Vol.4. – P. 89-136.
27. Хит, Д.А. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях. / Д.А. Хит, С.Д. Марис. – М., 1985. – 291 с.
28. Риггз, Б.Л. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение / Б.Л. Риггз, Д.Л. Мелтон. – М.: Бином, 2000. – 536 с.
29. Farley, J.R. Skeletal alkaline phosphatase activity as a bone formation index in vitro / J.R. Fareley, D.G. Baylink // Metabolism. – 1986. – Vol. 35. – P. 563-571.
30. Durie, B.G. Relation of osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma / B.G. Durie, S.E. Salmon, G.R. Mundy // Brit. J. Haematology. – 1981. – Vol. 47. – P. 21-30.
31. Dempster, D.W. Bone remodeling. Disorders of bone and mineral metabolism / D.W. Dempster // New York: Raven Press. – 1992. – P. 355-380.
32. Абдулкадыров, К.М. Применение препарата бонифос в комплексной терапии больных множественной миеломой / К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев // Терапевтический архив, – 1993. – № 12. – С. 70-72.
33. Simpson, E.L. Absence of parathyroid hormone messenger RNA in nonparathyroid tumors associated with hypercalcemia / E.L. Simpson, G.R. Mundy, S.M. D'Souza // N. English Medical. – 1983. – Vol.30. – P. 325-330.
34. Kanis, J.A. Consequences of neoplasia induced resorption and the use of clodronate / J.A. Kanis, N. O'Rourke, E. McCloskey // International Journal Oncology. – 1994. – Vol. 5. – P. 713-731.
35. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue / P.J. Meunier, J. Aron, G. Edouard, G. Vignon // Clinical Orthopedy. – 1971. – Vol. 80. – P. 147-154.