ISSN:3030-332X
Impact factor: 9,493
International journal of scientific researchers

SARATON SHAROITIDA QON TOMIR REAKTIVLIGI: ENDOTELIAL VA ION-TRANSPORT MEXANIZMLARI, EKSPERIMENTAL BAHOLASH VA KORREKSIYA ISTIQBOLLARI

Mushtariy Qushaqbayeva
Anvar Zaynabiddinov
Andijon davlat universiteti
E-mail: qushaqbayevamushtariy@gmail.com
https://doi.org/10.5281/zenodo.23392657

Annotatsiya

Saratonning qon tomir tizimiga ta’siri o‘sma ichidagi angiogenez bilan cheklanmaydi: yallig‘lanish, oksidlovchi stress va immunotrombotik jarayonlar periferik tomir funksiyasini ham o‘zgartirishi mumkin. Ushbu sharhda patologik o‘sma tomirlari, davolanmagan saratonga bog‘liq tizimli o‘zgarishlar va onkologik muolajalarning vaskulyar nojo‘ya ta’sirlari alohida tahlil qilindi. Diqqat eNOS–NO/endotelin-1 muvozanati, silliq mushakning CaV1.2 va α_1-adrenoretseptor yo‘llari, SERCA, NCX, Na^+/K^+-ATFaza hamda K^+ kanallariga qaratildi. Nashr etilgan dalillar endotelial buzilish va o‘sma ta’sirida periferik perfuziya pasayishini qo‘llab-quvvatlasa-da, katta arteriyalarda ion-transport tizimlarining bevosita o‘zgarishini isbotlovchi ma’lumotlar chegaralangan. Shu bois aorta halqalarida KCl, fenilefrin, ACh/SNP va tanlangan blokatorlar bilan bajariladigan ex vivo tajribalar istiqbolli mexanistik yondashuv sifatida muhokama qilinadi. Biologik faol moddalarning in vivo qo‘llanishidan keyingi funksional tekshiruvlarini o‘sma yuklamasi va molekulyar ko‘rsatkichlar bilan birlashtirish tavsiya etiladi.

Kalit so‘zlar: saraton; vaskulyar reaktivlik; endoteliy; NO; CaV1.2; SERCA; NCX; oksidlovchi stress; aorta halqalari.

Kirish

GLOBOCAN hisob-kitoblariga ko‘ra, 2022-yilda dunyoda qariyb 20 million yangi saraton holati va 9,7 millionga yaqin o‘lim qayd etilgan [1]. Onkologik kasallikning oqibatlari faqat o‘sma o‘sishi bilan belgilanmaydi: turli organlarga kislorod yetkazilishi, mikrotsirkulyatsiya va tomir devorining moslashuv javoblari ham o‘zgarishi mumkin. Shu bois onkologiyada vaskulyar funksiyani mahalliy va tizimli darajada ajratib o‘rganish zarur [2–5].

O‘sma neovaskulyaturasi ko‘pincha notekis tuzilish, yuqori o‘tkazuvchanlik va qon oqimining hududlar bo‘yicha keskin farqlanishi bilan xarakterlanadi. Bu belgilar gipoksiyani kuchaytirib, dori moddalarning to‘qimaga yetib borishini cheklashi mumkin [6–10]. Biroq o‘sma ichidagi mikrotomirlar haqidagi natijalarni avtomatik ravishda aorta yoki periferik qarshilik tomirlariga tatbiq etish to‘g‘ri emas. Ushbu sharh aynan shu farqni saqlagan holda eksperimental tekshiruv uchun asosiy mexanizmlarni tizimlashtiradi.

Tomir tonusining asosiy fiziologik mexanizmlari

Arterial silliq mushakda qisqarish kuchi sitozolik Ca^{2+}, miofilamentlarning unga sezgirligi va membrana potensialiga bog‘liq. Depolyarizatsiyada CaV1.2 kanallari orqali kirgan Ca^{2+} kalmodulin–MLCK tizimini faollashtiradi. α_1-adrenoretseptorlar esa Gq/PLC/IP3 orqali sarkoplazmatik retikulumdan (SR) Ca^{2+} chiqarilishini, DAG–PKC va RhoA/ROCK orqali Ca^{2+} sezgirligini kuchaytiradi. Shuning uchun

KCl hamda fenilefrin bilan chaqirilgan javoblar bir-birini to‘ldiradi, ammo har biri alohida molekulyar nishonni mutlaq selektiv aks ettirmaydi [14,15,29].

SR tarkibidagi Ca^{2+} zaxiralarini SERCA nasosi tiklaydi, IP3R va RyR esa ionning sitozolga chiqarilishiga xizmat qiladi [16]. Plazmatik membranadagi Na^{+}/Ca^{2+} almashinuvi (NCX) odatiy oldinga rejimda uch Na^{+} kirishi hisobiga bitta Ca^{2+} ni tashqariga olib chiqadi; yo‘nalish elektrokimyoviy gradientga bog‘liq. Na^{+}/K^{+}-ATFaza natriy gradientini saqlaydi, KATP, BKCa va Kv kanallari esa membrana potensialini boshqarib, Ca^{2+} kirishiga bilvosita ta’sir ko‘rsatadi [18].

Endoteliy chiqaradigan NO silliq mushakdagi sGC–cGMP–PKG signal yo‘lini faollashtirib, relaksatsiyani rag‘batlantiradi. Aksincha, endotelin-1 va angiotenzin II kontraktil signalizatsiyani kuchaytiradi. ROS ko‘payishi NO biofaolligini kamaytirishi, Ca^{2+} transporti va miofilament sezgirligini o‘zgartirishi mumkin. Demak, vaskulyar fenotip endoteliy va silliq mushak o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir natijasidir [13,15,20–22].

Saratonning mahalliy, tizimli va terapiyaga bog‘liq vaskulyar ta’siri

Onkologik vaskulyar buzilishlar sababini uch guruhga ajratish muhim: o‘smaning o‘zidagi angiogenik qayta qurilish, o‘sma ajratadigan mediatorlar bilan bog‘liq masofaviy endotelial o‘zgarishlar va davolash asoratlari. VEGF, angiopoetinlar, gipoksiya mediatorlari va yallig‘lanish signallari birinchi yo‘nalishda katta rol o‘ynaydi [6–10]. Ikkinchi yo‘nalishda sitokinlar, ekzosomalar va immun hujayralar periferik tomirlardagi adeziya, o‘tkazuvchanlik hamda perfuziyaga ta’sir ko‘rsatishi mumkin [2–5,11].

Cedervall va hammualliflar o‘sma tashuvchi hayvonlarda neytrofil ekstrasellyulyar tuzoqlari (NETs) periferik mikrotsirkulyatsiyani izdan chiqarishi va a’zolar faoliyatiga salbiy ta’sirini tasvirlagan [3,4]. Bu tajribalar saraton bilan bog‘liq tizimli tomir reaksiyasiga dalil beradi, biroq ayni natijalar aortadagi CaV1.2 yoki NCX faoliyati bevosita o‘zgarganini bildirmaydi. Bundan tashqari, premetastatik mikromuhit shakllanishida tomir o‘tkazuvchanligi va yallig‘lanish signallari ham ahamiyatli [5,11].

Klinik kuzatuvlarda VEGF/VEGFR inhibitorlari ko‘pincha arterial gipertenziya, fluoropirimidinlar koronar vazospazm, ayrim tirozin kinaza inhibitorlari trombotik hodisalar bilan bog‘lanadi; antrasiklinlar va radioterapiyadan so‘ng ham tomir shikastlanishi qayd etiladi [19–27]. Bu asoratlarni davolanmagan saratonning mustaqil vaskulyar ta’siri bilan adashtirmaslik lozim. Saraton turiga oid assotsiatsiya ko‘pincha muolaja turi va avvaldan mavjud yurak-qon tomir xavfi bilan chalkashadi.

Saraton turi	Asosiy vaskulyar kontekst	Tipik klinik/funcsional oqibat	Izoh
Ko‘krak saratoni	O‘sma bilan bog‘liq yallig‘lanish; antrasiklin, trastuzumab va radioterapiya fonida endotelial disfunksiya va arterial stiffnes	FMD pasayishi, arteriya qattiqligi, uzoq muddatli CV xavf	Saratonning o‘zi va davolash ta’sirini ajratish zarur [23]
Kolorektal saraton	VEGF blokadasi (bevacizumab), fluoropirimidinlar; NO kamayishi, vazospazm va tromboz	Gipertenziya, arterial tromboembolizm, 5-FU bilan koronar vazospazm	Bevacizumab qo‘shilganda HTN xavfi sezilarli oshadi [24]

Saraton turi	Asosiy vaskulyar kontekst	Tipik klinik/funcsional oqibat	Izoh
Buyrak hujayrali rak	VEGF/VEGFR biologiyasi kuchli; TKIlar (sunitinib, pazopanib, axitinib)	Vazokonstriksiya, NO pasayishi, ET-1 oshishi, gipertenziya	Vaskulyar fenotip terapiya mexanizmining “on-target” qismi bo‘lishi mumkin [25,26]
O‘pka saratoni	Chekish bilan umumiy CV xavf, VEGF yo‘li va ayrim antiangiogen/kimyoterapiya ta’sirlari	Endotelial disfunksiya, tromboz, arterial hodisalar	O‘sma, chekish va terapiya omillari kuchli konfaunderlar
Qalqonsimon bez / gepatosellyulyar rak	VEGFR-TKIlar keng qo‘llanadi	Gipertenziya, mikrotsirkulyator rarefaksiya, endotelial disfunksiya	Anti-VEGF bilan bog‘liq vaskulyar monitoring muhim [19,25]

Jadval 1. Saraton turlari va vaskulyar asoratlar o‘rtasidagi klinik bog‘liqliklar (asosan terapiya kontekstida).

eNOS–NO, endotelin-1, oksidlovchi stress va immunotromboz

NO yetishmovchiligi tomir disfunksiyasini bog‘lovchi mexanizmlardan biridir. Yuqori ROS sharoitida NO sarflanishi kuchayadi; BH4 oksidlanishi eNOSning NO o‘rniga superoksid hosil qiluvchi holatga o‘tishiga hissa qo‘shishi mumkin [15,22]. VEGF–PI3K–Akt–eNOS signali susayganda vazodilatator faollik kamayishi, endotelin-1ga bog‘liq vazokonstriksiya esa nisbatan kuchayishi mumkin. Bu mexanizm ayniqsa anti-VEGF davolash bilan bog‘liq gipertenziyada asosliroq tasvirlangan [19,25–27].

TNF-α, IL-1β va IL-6 kabi mediatorlar endotelial adeziya molekulalarini va oksidlovchi javobni o‘zgartiradi. NETlar bilan bog‘liq immunotromboz esa mayda tomirlar okklyuziyasini kuchaytirishi mumkin [3–5]. Shunday bo‘lsa-da, mikrotomir oqimi va katta aortaning izometrik qisqarishi turli o‘lchovlar bo‘lib, ularning o‘zaro bog‘lanishini mustaqil ravishda tekshirish talab etiladi.

Aorta halqalarida ACh va natriy nitroprussid (SNP) javoblarini yonma-yon baholash foydali: ACh endoteliyga bog‘liq relaksatsiyani, SNP esa endoteliydan mustaqil NO–sGC javobini sinaydi. L-NAME yordamida NOS hissasini aniqlash mumkin. ACh javobining susayishi va SNP javobining saqlanishi endotelial komponent ustunligini taxmin qildiradi, ammo NOS ifodalanishi yoki NO miqdorini o‘lchashsiz yakuniy molekulyar xulosa chiqarilmaydi [13,20–22].

Ca^{2+} oqimlari, natriy transporti va membrana potensialini funksional baholash

KCl bilan depolyarizatsiya CaV1.2ga bog‘liq qisqarish ulushini o‘rganishga yordam beradi; verapamilning ta’siri ushbu ulushni baholash uchun qo‘shimcha dalildir. Biroq KCl javobining o‘zgarishi kanalning o‘zi bilan cheklanmasdan mushak massasiga, kontraktil apparatga va energiya holatiga ham bog‘liq bo‘lishi mumkin. Shu bois Emax/EC50 ko‘rsatkichlari boshqa sinovlar va zarur hollarda kanal ekspressiyasi bilan birga talqin qilinadi [14,29].

Fenilefrin α_1-adrenoretseptor vositasidagi qo‘zg‘alishni faollashtiradi va SRdagi Ca^{2+} chiqarilishi bilan Ca^{2+} sezgirligining integrallashgan javobini hosil qiladi. Fentolamin qo‘llanishi α-adrenergik komponentni aniqlashtiradi, ammo bu usul yakka o‘zi PLC, ROCK va CaV1.2 hissalarini alohida miqdoriy baholay olmaydi. Saratonli hayvonlarda bu javob qanday o‘zgarishi haqidagi bevosita ma’lumotlar hali cheklangan.

Ca^{2+}-siz Krebs va EGTA tashqi Ca^{2+} ta'minotini cheklab, SR zaxiralaridan keladigan qisqa muddatli javoblarni tekshirishga yordam beradi. Kofein RyR orqali chiqarilishni rag'batlantiradi, thapsigargin SERCA faoliyatini susaytiradi. Bunday sinovlar javob kinetikasi bilan birga baholanishi lozim, chunki faqat qisqarish amplitudasidan aniq SR oqimini hisoblash mumkin emas [16,17].

Ouabain Na^+/K^+-ATFazani bloklaganda hujayra ichki Na^+ gradienti o'zgarishi va NCXning Ca^{2+} chiqarish qobiliyati kamayishi mumkin [18]. Na^+-siz muhitda olingan javoblar esa eritma osmolyarligi, muqobil kationlar va membrana potensialiga ham sezgir. KATP hamda boshqa K^+ kanallariga yo'naltirilgan farmakologik yondashuvlar depolyarizatsiya nazoratini tekshiradi, lekin doza va selektivlik alohida asoslanishi shart.

Farmakologik vosita/protokol	Asosiy nishon	Kutiladigan funksional readout	Talqin
KCl (50–80 mM)	Membrana depolyarizatsiyasi → CaV1.2	Maksimal qisqarish, Emax	Verapamil bilan sezgirlik
Fenilefrin	α_1-AR/Gq/PLC/IP3 va Ca^{2+} sezgirligi	Konsentratsiya–javob, EC50	Fentolamin bilan verifikatsiya
Ca^{2+}-siz Krebs + EGTA	Tashqi Ca^{2+} kirishini chiqarib tashlash	SRga bog'liq transient	Keyingi Ca^{2+} qayta kiritish bilan SOCE/entry
Kofein	RyR orqali SR Ca^{2+} chiqarilishi	Qisqa kontraktil transient	SR zaxirasi holati
Thapsigargin	SERCA blokadasi	SR zaxira va relaksatsiya kinetikasi	Doza va inkubatsiya qat'iy nazorat
Na^+-siz muhit	NCX driving force o'zgarishi	Ca^{2+} almashinuvi hissasi	Osmolyarlik va Na^+ replacement nazorati
Ouabain	Na^+/K^+-ATFaza blokadasi	Tonus va kontraktil javob	NCX bilan funksional bog'liqlik
ACh	Endoteliyga bog'liq eNOS–NO	Relaksatsiya (%)	L-NAME bilan NO hissasi
SNP	NO donor, sGC–cGMP	Endoteliydan mustaqil relaksatsiya	ACh bilan birga endoteliy/silliq mushakni ajratadi
KATP modulyatori	Membrana giperpolyarizatsiyasi	Relaksatsiya yoki blokator fonidagi o'zgarish	Selektivlik va konsentratsiya muhim

Jadval 2. Aorta reaktivligini baholashda ishlatilishi mumkin bo'lgan farmakologik sinovlar.

Eksperimental dizaynning chegaralari va dalil darajasi

Aorta halqalarida izometrik kuchni o'lchash to'qima darajasidagi qisqarish va relaksatsiyani nisbatan boshqariladigan sharoitda ko'rsatadi. Aorta o'tkazuvchi tomir ekanligi sababli natijalarni mayda qarshilik arteriyalari yoki o'sma mikrotomirlariga to'g'ridan-to'g'ri ko'chirish mumkin emas. Halqa uzunligi, boshlang'ich taranglik, Krebs tarkibi, harorat, gazlanish, ekvilibratsiya va endoteliy butunligi guruhlar o'rtasida standartlashtirilishi zarur. Tajriba birligi sifatida bitta hayvondan olingan halqalarni mustaqil biologik takror deb hisoblamaslik kerak.

Eng aniq taqqoslash uchun kimyoterapiya olmagan saraton modeli va mos nazorat guruhlari qo'llanadi. Agar maqsad biologik faol moddaning organizm darajasidagi korreksiyasini baholash bo'lsa, uni in vivo berib, keyin aortani moddasiz muhitda tekshirish bevosita akut vazodilatatsiya bilan uzoq

muddatli davolash ta’sirini qisman ajratadi. Ammo faol modda yoki uning metabolitlari to‘qimada saqlanishi mumkinligi sababli bunday dizayn ham to‘liq sababiy isbot hisoblanmaydi.

Natijalarni uch yo‘nalishda birlashtirish maqsadga muvofiq: o‘sma hajmi va arterial bosim kabi in vivo parametrlar; KCl, fenilefrin va ACh/SNP ex vivo javoblari; ROS/NO hamda tanlangan transport oqsillariga oid biokimyoviy yoki molekulyar markerlar. Farmakologik natija molekulyar mexanizm uchun gipoteza beradi; uning tasdig‘i esa bir necha mustaqil usulga tayanishi lozim.

Tizim	Ex vivo belgisi	Ehtimoliy talqin	Qo‘shimcha tasdiq
Endoteliy	ACh relaksatsiyasi ↓, SNP nisbatan saqlangan	eNOS/NO biofaolligi pasayishi	L-NAME bilan farq; eNOS/NO markerlari
CaV1.2	KCl Emax/EC50 o‘zgarishi	Depolyarizatsion Ca^{2+} kirishi remodelingi	Verapamilga sezgirlik
α_1-GPCR	PE javobi o‘zgarishi	Retseptor/PLC/IP3 va Ca^{2+} sezgirligi	Fentolamin bilan blok
SERCA/SR	Ca-free, kofein/thapsigargin javobi o‘zgarishi	SR zaxirasi va qayta to‘lish buzilishi	SERCA oqsil/faollik markerlari
NCX	Na^+-siz protokolda javob o‘zgarishi	Ca^{2+} efflux/influx balansi buzilishi	NCX1 ekspressiyasi; Na^+ gradient nazorati
Na^+/K^+-ATFaza	Ouabainga javob o‘zgarishi	Membrana Na^+/K^+ gradienti va NCX coupling	ATPaza faolligi/izoformalar
K^+ kanallari	KATP modulyatoriga javob o‘zgarishi	Membrana potensiali va CaV1.2 gatingi	Selektiv blokatorlar bilan tasdiq

Jadval 3. Aortada aniqlanadigan funksional o‘zgarishlarning ehtimoliy mexanizmlari va tasdiqlash usullari.

Tadqiqot bo‘shliqlari va istiqbolli yo‘nalishlar

Adabiyotlar angiogenez hamda davolashga bog‘liq vaskulyar toksiklikni kengroq yoritadi; davolanmagan saratonda periferik katta arteriya ion-transport profilini bir tizimda o‘rganish esa nisbatan kam uchraydi. Ayniqsa CaV1.2, SERCA, NCX, Na^+/K^+-ATFaza va KATP javoblarini bitta modelda solishtirish muhim. Bunda saraton turi, bosqichi, o‘sma massasi va umumiy metabolik holat alohida omillar sifatida hisobga olinishi kerak.

Biologik faol moddalar yordamida vaskulyar funksiya yaxshilanishini baholaganda ularning o‘sma o‘sishiga, antitumor preparatlarning samaradorligiga va umumiy toksiklikka ta’siri ham o‘rganilishi lozim. Tomir funksiyasining normallashuvi doimo onkologik natijaning yaxshilanishini anglatmaydi; bu bog‘liqlik alohida tajribaviy tekshirishni talab qiladi [6–8,31].

Xulosa

Saraton fonida vaskulyar o‘zgarishlar mahalliy angiogenez, tizimli yallig‘lanish va immunotromboz hamda onkologik muolajalar ta’sirining turli kombinatsiyalaridan shakllanadi. eNOS–NO/endotelin-1 muvozanati bo‘yicha dalillar nisbatan keng bo‘lsa-da, katta arteriyalarda Ca^{2+} va Na^+ transportining saratonning o‘ziga xos ta’sirida o‘zgarishi hali yetarli isbotlanmagan. KCl, fenilefrin, ACh/SNP, Ca^{2+}-siz muhit va tegishli farmakologik modulyatorlarni birlashtirgan ex vivo tadqiqotlar ushbu bo‘shliqni to‘ldirishi mumkin. Kuchli mexanistik xulosa uchun funksional sinovlar in vivo natijalar va mustaqil molekulyar ko‘rsatkichlar bilan tasdiqlanishi zarur.

Adabiyotlar

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. GLOBOCAN 2022 estimates. Lyon: IARC/WHO; 2024.
2. Cedervall J, Dimberg A, Olsson AK. Tumor-Induced Local and Systemic Impact on Blood Vessel Function. Mediators Inflamm. 2015;2015:418290. doi:10.1155/2015/418290.
3. Cedervall J, Zhang Y, Huang H, et al. Neutrophil Extracellular Traps Accumulate in Peripheral Blood Vessels and Compromise Organ Function in Tumor-Bearing Animals. Cancer Res. 2015;75(13):2653-2662. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3299.
4. Cedervall J, Dimberg A, Olsson AK. Tumor-induced neutrophil extracellular traps—drivers of systemic inflammation and vascular dysfunction. Oncoimmunology. 2016;5(3):e1098803. doi:10.1080/2162402X.2015.1098803.
5. Preuss SF, Grieshober D, Augustin HG. Systemic Reprogramming of Endothelial Cell Signaling in Metastasis and Cachexia. Physiology (Bethesda). 2023;38(4):189-202. doi:10.1152/physiol.00001.2023.
6. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science. 2005;307(5706):58-62. doi:10.1126/science.1104819.
7. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(6):417-427. doi:10.1038/nrd3455.
8. Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. Microvasc Res. 2007;74(2-3):72-84. doi:10.1016/j.mvr.2007.05.003.
9. Yao X, Zeng Y. Tumour associated endothelial cells: origin, characteristics and role in metastasis and anti-angiogenic resistance. Front Physiol. 2023;14:1199225. doi:10.3389/fphys.2023.1199225.
10. Leone P, Malerba E, Susca N, et al. Endothelial cells in tumor microenvironment: insights and perspectives. Front Immunol. 2024;15:1367875. doi:10.3389/fimmu.2024.1367875.
11. Tomita T, Kato M, Hiratsuka S. Regulation of vascular permeability in cancer metastasis. Cancer Sci. 2021;112(8):2966-2974. doi:10.1111/cas.14942.
12. Tozer GM, Prise VE, Bell KM, Dennis MF, Stratford MR, Chaplin DJ. Reduced capacity of tumour blood vessels to produce endothelium-derived relaxing factor: significance for blood flow modification. Br J Cancer. 1996;74(12):1955-1960. doi:10.1038/bjc.1996.659.
13. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288:373-376. doi:10.1038/288373a0.
14. Ghosh D, Syed AU, Prada MP, et al. Calcium Channels in Vascular Smooth Muscle. Adv Pharmacol. 2017;78:49-87. doi:10.1016/bs.apha.2016.08.002.
15. Trebak M, Ginnan R, Singer HA, Jourd'heuil D. Interplay between calcium and reactive oxygen/nitrogen species: an essential paradigm for vascular smooth muscle signaling. Antioxid Redox Signal. 2010;12(5):657-674. doi:10.1089/ars.2009.2842.
16. Johny JP, Plank MJ, David T. Importance of Altered Levels of SERCA, IP3R, and RyR in Vascular Smooth Muscle Cell. Biophys J. 2017;112(2):265-287. doi:10.1016/j.bpj.2016.11.3206.
17. Moccia F, Berra-Romani R, Tanzi F. Update on vascular endothelial Ca2+ signalling: A tale of ion channels, pumps and transporters. World J Biol Chem. 2012;3(7):127-158. doi:10.4331/wjbc.v3.i7.127.
18. Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiol Rev. 1999;79(3):763-854. doi:10.1152/physrev.1999.79.3.763.

19. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
20. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. Nat Rev Cardiol. 2020;17(8):503-522. doi:10.1038/s41569-020-0347-2.
21. Donisan T, Balanescu DV, Abe JI, Lerman A, Iliescu CA, Herrmann J. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: 2025 Update. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2026;46(2):e319867. doi:10.1161/ATVBAHA.125.319867.
22. Terwoord JD, Beyer AM, Gutterman DD. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. Pharmacol Ther. 2022;237:108116. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
23. Anastasiou M, Oikonomou E, Theofilis P, et al. Prolonged impact of anti-cancer therapy on endothelial function and arterial stiffness in breast cancer patients. Vascul Pharmacol. 2023;152:107195. doi:10.1016/j.vph.2023.107195.
24. Chitkara A, Kaur N, Desai A, et al. Risks of hypertension and thromboembolism in patients receiving bevacizumab with chemotherapy for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2023;12(24):21579-21591. doi:10.1002/cam4.6662.
25. Koolen SLW, Danser AHJ. Vascular Cardio-Oncology: Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors and hypertension. Cardiovasc Res. 2019;115(5):904-914. doi:10.1093/cvr/cvz022.
26. León-Mateos L, Mosquera J, Antón Aparicio L. Treatment of sunitinib-induced hypertension in solid tumor by nitric oxide donors. Redox Biol. 2015;6:421-425. doi:10.1016/j.redox.2015.09.007.
27. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, et al. Cancer Therapy-Related Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2023;80(3):e46-e57. doi:10.1161/HYP.0000000000000224.
28. Perna A, Sellitto C, Komici K, et al. Transient Receptor Potential (TRP) Channels in Tumor Vascularization. Int J Mol Sci. 2022;23(22):14253. doi:10.3390/ijms232214253.
29. Karaki H, Ozaki H, Hori M, et al. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. Pharmacol Rev. 1997;49(2):157-230.
30. Klein D. The Tumor Vascular Endothelium as Decision Maker in Cancer Therapy. Front Oncol. 2018;8:367. doi:10.3389/fonc.2018.00367.
31. Goel S, Duda DG, Xu L, et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. Physiol Rev. 2011;91(3):1071-1121. doi:10.1152/physrev.00038.2010.
32. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, Manegold C, Harrington K. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. BioDrugs. 2011;25(3):159-169. doi:10.2165/11590180-000000000-00000.