

© С. Н. Коваль, Д. К. Милославский, И. А. Снегурская, В. В. Божко, О. В. Мысниченко, Е. Н. Щенявская

УДК 591. 41: 616. 1/. 4

С. Н. Коваль, Д. К. Милославский, И. А. Снегурская,

В. В. Божко, О. В. Мысниченко, Е. Н. Щенявская

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ – ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ (Обзор литературы)

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков)

Работа выполнена в рамках НИР «Разработать способы прогнозирования развития, лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и нарушениями пуринового обмена», № гос. регистрации 0111U001126.

Актуальность проблемы воздействия на процессы неоваскуляризации связана с тем, что приблизительно 500 млн. жителей нашей планеты, страдающих ревматологическими и онкологическими заболеваниями, нуждается в ингибировании патологических процессов ангиогенеза. Такому же количеству пациентов с заболеваниями периферических артерий, после кардиоваскулярных или мозговых катастроф, наоборот, необходима стимуляция естественных, но недостаточных для формирования сосудистой сети механизмов. Изучение молекулярных факторов этого биологического процесса позволило в конце XX века перейти в клинической практике к применению с лечебной целью у таких больных векторных вирусных систем, клеточных или генных технологий, различных вариантов таргетной терапии [3,7,16,28,40].

Ангиогенез (Анг) – универсальный процесс, описанный в 1787 г. Дж. Хантером, направленный на образование капиллярной сети в ответ на повреждение, гипоксию [38]. В реализации Анг принимают участие многие подвиды клеток – эндотелиальные (ЭК), гладкомышечные (ГМК), фибробласты (ФБ), клетки иммунной системы. Все они продуцируют различные медиаторы, цитокины (Ц) и факторы роста (ФР) с высокой биологической активностью [18,30]. В настоящее время сложились достаточно стройные представления о механизмах Анг, последовательности его событий, ультраструктуре вновь образующихся сосудов. Однако, регуляция и пути коррекции этого процесса остается недостаточно изученными [18,30,38]. Вопросы регуляции Анг в норме и при патологии подробно освещались в нашем предыдущем сообщении (см. Вестник проблем биологии и медицины -2012, №3, том 2 (95), С. 11-16).

По представлениям последних лет Анг является важным патогенетическим звеном многих социально значимых заболеваний внутренних органов (ЗВО) – ишемической болезни сердца (ИБС),

сердечной недостаточности (СН), критической ишемии нижних конечностей (КИНК), метаболического синдрома (МС), ожирения, артериальной гипертензии (АГ), хронического гломерулонефрита (ХГН), сахарного диабета, диабетической макулодистрофии сетчатки (ДМС), опухолевых процессов, ревматоидного артрита (РА), псориаза, гепатитов, циррозов, болезни Крона, легочной и портальной гипертензии, гестозов [21,25,26,32,39,51,53,58]. Изучение процессов Анг в клинике связано с именем Дж. Фолкмана, который в 1971 г. объединил воедино процессы Анг и опухолевого роста. Этот же ученый первым обнаружил ингибитор Анг в хрящевой ткани [17]. Одним из ключевых факторов Анг является васкулоэндотелиальный ФР (VEGF). Эта молекула была описана в 1983 г. Г. Дворак как фактор проницаемости сосудов, а затем идентифицирована в 1987 г. Н. Феррара. [22,24,41,65]. Спектр современных антиангиогенных препаратов включает ФР и Ц – интерфероны, интерлейкины, хемокины (IFN α , IFN γ , TNF α , CXCL-12, IL-10), фармакологические агенты (TNP-470, фрагмин, сурамин, талидомид, линомид, батимастат, маримастат), анти-VEGF моноклональные антитела (неовастат, авастин), P₃- интегрин. Про- и антиангиогенная эффективность многих из них доказана на моделях ишемии миокарда и скелетных мышц у животных, проведены исследования более 50 из них в клинической практике.

Среди целенаправленных стратегий воздействия на процессы Анг при ЗВО условно выделяют терапевтический (биологический), фармакологический и хирургический Анг.

Воздействие на Анг при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: В экспериментах на животных показано, что при внутрисердечном введении VEGF происходит активация Анг в коронарных артериях и повышенное образование коллагена в области формирования рубца при инфаркте миокарда (ИМ) [22, 33, 47]. При этом, высокие концентрации VEGF могут приводить к развитию очагового кардиосклероза (фиброза) даже в интактном миокарде. ФР фибробластов (FGF-1) вызывает гиперплазию интимы, способствует Анг и неоваскуляризации, наблюдается значительный регресс этих процессов после введения в сосуды векторной системы с синтазой оксида азота

(eNOS-трансгена). Продемонстровано свойство трансформуючого ФР (TGF- β 1) посилювати потенціал кардіоміогенної диференцировки кліток скелетних м'язів *in vitro* [36]. В ході проспективного мультицентрового дослідження GENDER вивчено вплив поліморфізму гена противовоспалительного Ц і фактора Анг – IL-10 на ризик рестенозів після коронароангіопластики. Встановлено 3 модифікації цього гена, асоційовані з прискореним рестенозуванням. В подальшому розділення пацієнтів на генотипи IL-10 зможе покращити неопосередковані і віддалені результати після коронарних інтервенцій.

Терапевтичний Анг в кардіології або «біологічне шунтування» – перспективна тактика покращення перфузії ішемізованих тканин шляхом посилення природних процесів, недостаточних для їх адекватної неоваскуляризації. Цей термін увійшов в клінічну практику після успішного застосування J. Isner [et al.] (1996) гомологів VEGF у неоперабельних хворих з ІБС або КИМК. При цих станах стимуляція Анг досягалася з допомогою інтраміокардіального введення плазмидної ДНК гена VEGF. Ця процедура через 1-2 міс. дозволяла зменшити ішемію і збільшити колатеральний кровоток у пацієнтів [12]. В сучасних умовах для впливу на процеси Анг з лікувальними цілями в малоінвазивній кардіохірургії використовують ін'єкції різноманітних векторних вірусних систем, що містять такі фактори, як VEGF, ФР фібробластів (FGF) і ФР гепатоцитів (HGF) [13,27,64]. Можливість неоваскуляризації ішемізованих тканин з допомогою VEGF і FGF доведена в численних моделях ішемії міокарда і скелетних м'язів у гризунів, собак, свиней і овець. В клінічній практиці базисний ФР фібробластів (bFGF) застосовували в дослідженні у пацієнтів з рефрактерною стенокардією; вводили його внутрікоронарно. При цьому одночасне введення bFGF і потужного вазодилатора PgE₁ виявилось значно ефективніше їх послідовного застосування і монотерапії bFGF. Перші неконтрольовані клінічні дослідження, в яких використовували рекомбінантні білки (РБ) (VEGF-165, FGF-1 і FGF-2) у хворих ІБС і пацієнтів з КИМК, дали дуже оптимістичні попередні результати по ефективності [28]. Кінці першого десятиліття ХХІ століття була накоплена суттєва доказателна база (дослідження VIVA, FIRST, GM-CSF, AGENT, KAT, REVASC, EUROINJECT – при ІБС; TRAFFIC, RAVE – при КИМК) по застосуванню анти-VEGF терапії у хворих кардіологічного профілю, яким не може бути проведено радикальне інтервенційне втручання [3,7,21,28,33]. Так, в 2 великих дослідженнях, в яких порівнювали внутрікоронарне введення рекомбінантних ФР (в дослідженні VIVA у 178 хворих ІБС використовували VEGF, в дослідженні FIRST – FGF-2 у 337 аналогічних хворих) не вдалося виявити відмінностей з результатами в групах плацебо, і контролю. В експериментальних групах відзначено значуще

підвищення толерантності до фізичної навантаження (ТФН) (VIVA, FIRST) і перфузії міокарда (FIRST) через кілька місяців після процедури. Схожа ситуація виникла і в дослідженні TRAFFIC, в якому вводили FGF-2.

В завершених рандомізованих подвійних сліпих клінічних дослідженнях по генній терапії у неоперабельних хворих з КИМК отримані суперечливі результати. Так, при введенні VEGF-165 в плазмидному або аденовірусному векторі в бедренну артерію отримали позитивний результат, що виразився в збільшенні числа колатеральних судин. В другому дослідженні, коли плазмидну ДНК VEGF-165 вводили внутрим'язово, були отримані неопределенні дані: було місце покращення по лодичечно-плечовому індексу, заживленню трофічних язв і зменшенню болей в покое, але кількість ампутацій за 100 днів залишилось без змін. Нарешті, в дослідженні RAVE був отриманий негативний результат. З метою оптимізації терапевтичного Анг московські автори вивчили ефективність внутриміокардіального і внутрим'язового введення плазмидної конструкції з компліментарної ДНК (кДНК) активатора плазміногена урокіназного типу (PAu) на моделях ішемії задньої кінцівки і ІМ у гризунів. Ефективність плазмидної конструкції з геном урокінази була близька до ефективності конструкції, що містить ген VEGF. При цьому цей вид терапії не викликав набуття кінцівки, що було дуже важливо для підвищення привабливості до лікування [7,17,19]. В дослідженнях REPAIR – AMI, ASTEMI і BOOST у хворих ІМ з підйомом сегмента ST для запобігання несприятливому ремоделюванню ЛЖ вивчали ефективність введення в передвентрикулярно стентовану, відповідальну за ІМ артерію, аутологічних кліток кісткового мозку або мононуклеарних кліток периферическої крові. В дослідженні REPAIR-AMI були отримані позитивні результати. В аналогічному по дизайну дослідженні ASTEMI – негативні. В дослідженні BOOST збільшення фракції викида (ФВ) через 6 міс. було достовірно вищим в групі пацієнтів, що отримували клітинну терапію [10,39,40]. В рамках проекту AWARE (Angiogenesis in Women with Angina pectoris who are not candidates for REvascularization) – рандомізованого, плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження з участю більш ніж 300 пацієнток з постійно-рецидивуючої стабільної стенокардією вивчається ефективність нового експериментального препарату «Generx™ – Ad5FGF-4». Препарат вводиться інтракоронарно з допомогою стандартного катетера. Компанія «The Star» (Південна Корея) почала реалізацію лікувального засобу Heartcellgram-AMI на основі СК для пацієнтів, перенеслих ІМ. В Росії для покращення процесів Анг при лікуванні ІБС використовують препарати з ФР «Гемацел», «Кріоцел» і «Неоваскулоген», ударно-хвильову терапію, збагачену тромбоцитами плазми, методи комбінованої клітинно-генної терапії [3,7,45,46].

Проводятся экспериментальные исследования, касающиеся вопросов нормализации цифр АД у спонтанно гипертензивных крыс после введения аденовирусной векторной системы с геном брадикинина, планируется введение добровольцам генных систем с ФР для торможения неблагоприятного ремоделирования полостей сердца. Такие факторы Анг, как P1GF, PAPPa, растворимая тирозинподобная киназа и S-эндоглин, являются биомаркерами и факторами прогноза гестационной гипертензии и преэклампсии [41,55,57]. Эти маркеры определяют не только тяжесть течения гестоза, но и могут играть важную роль в прогнозировании будущих сердечно-сосудистых событий у этой категории больных.

Воздействие на Анг при эндокринной патологии: Большинство эффектов тиреоидных гормонов (ТГ) в норме и при патологии связаны с активацией факторов внутриклеточных путей трансдукции сигнала – интегрином $\alpha V\beta 3$, митоген-активируемой протеин-киназой (МАРК), фосфатидилинозитол-3-киназой (PI-3-K). Эти клеточные биомаркеры приводят к повышению экспрессии ФР – bFGF, VEGF, HIF-1 α , активируя Анг и клеточную пролиферацию. Эти экспериментальные данные подтверждаются клиническими работами, касающимися вопросов активации системы VEGF – рецепторы к VEGF (VEGFR) у больных с узловыми формами аутоиммунного тиреоидита [11]. В тимусе долгожителей установлено уменьшение количества клеток, синтезирующих VEGF, что связано со структурной инволюцией железы. Экспрессия VEGF в этом эндокринном органе резко возрастает при ускоренном старении, тканевой гипоксии, онкологическом росте [43]. Данные факты позволяют использовать VEGF как своеобразный маркер биологического возраста человека, назначать персонализированную таргетную терапию. При СД 2 типа, обусловленное колебаниями уровней глюкозы крови, повреждение сосудов сетчатки (макулодистрофия) способствует секреции ФР, активации проангиогенных механизмов, приводит к клеточной дисфункции и апоптозу. В ответ на гипоксию в клетках сетчатки у больных СД 2 типа повышается концентрация HIF1 α , усиливается транскрипция гена VEGF. Системное внутривенное или интравитреальное введение анти-VEGF препаратов, таких как пегалтаниб (макуген), ранибизумаб (люцентис) или бевацизумаб (авастин) данной категории больных было одобрено FDA как таргетной терапии. По данным исследований VISION, MARINA, ANCHOR, FOCUS анти-VEGF терапия приводит к значимому улучшению состояния лиц с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР), диабетическим макулярным отеком (ДМО), диабетической макулодистрофией сетчатки (ДМС). Однако, этот вид лечения может сопровождаться серьезными побочными действиями, обусловленными блокадой VEGF – гипертензией, протеинурией, желудочно-кишечными кровотечениями, нарушениями коллатерального кровообращения, которые особенно опасны у больных СД 2 типа на фоне кардиальной патологии [23].

Воздействие на Анг при хронических болезнях почек: У больных с прогрессирующим течением хронического гломерулонефрита (ХГН) с развитием тубулоинтерстициального фиброза отмечается снижение в моче уровней VEGF [9,25]. Определение факторов Анг в крови и моче у больных ХГН позволяет мониторировать процессы фиброгенеза в почках, определять прогноз и тактику ведения больных. У больных ХБП на фоне СД 2 типа отмечается высокий уровень профиброгенных Ц (TGF β , IL-6), факторов деградации ВКМ – металлопротеиназ (MMP-2 и 9), повышенная продукция ангиогенных факторов (PAI-1, VEGF) [32]. В работах [40,53] говорится о перспективах применения клеточной антиангиогенной терапии у больных ХГН, нефросклерозом и ХПН.

Воздействие на Анг при онкологических заболеваниях: Активация системы VEGF отмечается при неоплазиях, саркомах, нейроэндокринных опухолях, раках различных локализаций, высококодифференцированных глиомах [1,16,24]. Имеются данные итальянских авторов о том, что производные гликозаминогликанов – бемипарин и ультранизкомолекулярный гепарин снижают в эксперименте активность Анг при лейкозах, раке легких и молочной железы за счет ингибирования выработки VEGF, FGF2, TNF α , IL-1 β [4]. Возможность влияния гепаринов с различной молекулярной массой на факторы Анг следует рассматривать как позитивный факт не только у онкологических больных, но и у пациентов кардиального профиля. Наибольшие перспективы онкологи связывают с применением сорафениба (нексавара) – мультикиназного ингибитора, подавляющего, как клеточную пролиферацию, так и Анг за счет воздействия на VEGFR 2,3 типов (по данным исследования TARGET) [59].

Воздействие на Анг при легочной гипертензии: При легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) отмечается усиленная пролиферация сосудистых ГМК вследствие активации PDGF [52]. Назначение данной категории больных антагониста рецепторов PDGF – иматиниба мезилата существенно улучшает диффузионную способность легких. В патогенез ЛАГ вовлекается не только PDGF и VEGF, но и такие факторы Анг, как ангиопоэтин 1 и 2, тесно коррелирующие с параметрами легочно-сердечного ремоделирования. Эти вещества у больных с ЛАГ являются независимыми предикторами смертности и маркерами ответа на лечение. Имеются результаты, что сахароснижающий препарат – розиглитазон может замедлять развитие ЛАГ, индуцированной хронической гипоксией, путем торможения экспрессии PPAR- γ рецепторов, снижать выброс эндотелина-1 и VEGF в эксперименте [56]. Имеются данные украинских авторов [34] о позитивной динамике в сывороточных уровнях FGF у больных хроническим легочным сердцем в ходе комбинированного применения малых доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (БРА).

Воздействие на Анг в неврологии: Активация проангиогенных факторов отмечается у больных черепно-мозговой травмой, эпилепсией, боковым

амиотрофическим склерозом, инсультами. По данным [61] имеются перспективы назначения терубана – антагониста тромбоксан/простациклин эндопероксидных рецепторов у спонтанно гипертензивных инсульт-подверженных крыс с целью торможения процессов Анг. Возможна коррекция последствий ишемических инсультов путем активации нейроангиогенеза при введении СК с ангиогенными ФР [5].

Перспективные направления Анг: Неудачи терапевтического Анг большинство ученых связывает с сохраняющейся после вмешательства дисфункцией эндотелия [60]. С целью повышения эффективности терапевтического Анг внедряются новые плазмидные конструкции, применяются нанотехнологии и методы клонирования ФР, разрабатываются перспективные методики малоинвазивных вмешательств. Большое значение имеет внедрение методов количественной оценки результатов терапевтического Анг [7, 19, 21, 27-29, 31, 35, 37, 42, 48, 53].

В последние годы интерес в плане терапевтического Анг в кардиологии и терапии вызывают **прогениторные эндотелиальные клетки** (ПЭК), которые могут быть выделены из костного мозга, периферической и пуповинной крови [31]. Показано, что *in vitro* они могут дифференцироваться в ЭК и КМЦ. При введении в зону ИМ у экспериментальных животных ПЭК стимулируют неоваскуляризацию. Одной из причин недостаточной эффективности клеточной терапии может быть снижение ангиогенной активности аутологичных ПЭК у больных ИБС пожилого возраста. В плане получения популяции мультипотентных клеток пристальное внимание привлекает **жировая ткань** (ЖТ) [20, 47, 48, 54]. Так, часть клеток, относящихся к стромальной фракции ЖТ, при культивировании в специально подобранных условиях способна дифференцироваться в адипоциты, хондроциты, клетки костной и нервной тканей, ЭК и ряд других типов клеток. **Стромальные клетки ЖТ** (СКЖТ), выделенные из продуктов липосакции человека или образцов ЖТ, полученных хирургическим путем, экспрессируют и секретируют широкий набор факторов Анг, прежде всего VEGF, HGF, bFGF, TGF, GM-CSF, ангиопоэтин-2. В условиях гипоксии экспрессия этих ФР увеличивается в десятки раз [54]. Источником аутологичных клеток для стимуляции неоваскуляризации миокарда и сосудов могут быть **резидентные** стволовые клетки (СК) сердца. Эндометрий является ценнейшим источником для получения СК для коррекции Анг [44].

Новым направлением в терапевтическом Анг является изучение влияния и возможностей использования на процессы неоваскуляризации таких агентов, как индуцируемый гипоксией фактор 1 α , матриксных металлопротеиназ 2-9, их тканевых ингибиторов, урокиназы, фактора транскрипции E2F, ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA/cdc2), циклинзависимых киназ (CDK1, CDK2), их ингибиторов, белков p21 и p53 [6]. В плане повышения эффективности восстановительных технологий перспективно комбинирование **генной и клеточной терапии** (введение генов ФР в

СК) с **фармакологическими препаратами, фотодинамическим (лазерным) воздействием**. Для более полной блокады VEGF используют наноанти-тела, технологии клонирования, новые плазмидные конструкции [29, 35, 37]. В качестве модуляторов ангиогенных ФР у больных терапевтического профиля с ожирением, СД 2 типа, деформирующим остеоартрозом используют нефармакологические пути коррекции Анг: малые дозы алкалоидов куркумы, травяные композиции, определенные режимы фотодинамической (лазерной) терапии, дозированные физические упражнения [14, 15, 49, 62]. В качестве медикаментозных средств, тормозящих патологический Анг и избыточную активацию ФР, при кардиальной патологии следует назначать L-аргинин, α -липоевую кислоту (берлитион), высокие дозы витаминов группы B₁ (бенфотиамин), метформин, фибраты, статины, глитазоны. Так, терапия розувастатином, уменьшая выраженность нарушений липидного обмена, за счет плейотропных эффектов этой группы препаратов, создает благоприятные условия для Анг, приводит к снижению активности VEGF у больных ИБС и КИНК [10]. Экспериментальные данные свидетельствуют о новом кардиопротективном действии препарата из группы бигуанидов – метформина. Получены данные [63], что этот препарат способен тормозить Анг и кардиальный фиброз путем повышения экспрессии тромбоспондина-1 и ингибирования одного из ФР – TGF β . Антипролиферативными и антицитокиновыми эффектами обладают антигипертензивные препараты – лерканидипин, олмесартан, сверхнизкие дозы рамиприла, верапамила, индапамида [2, 8, 50]. Принципиально новым направлением является использование факторов Анг и их специфических блокаторов у больных терапевтического профиля в сочетании с СД 2 типа, МС с целью влияния на процессы ремоделирования и фиброобразования миокарда. В частности, имеются работы о торможении процессов сосудистого ремоделирования анти-VEGF препаратом бевацизумаб. Определенные надежды клиницисты и хирурги связывают с активацией неоангиогенеза в ходе операций механического туннелирования сердца и других органов у несунтабельных больных (**хирургический Анг**).

Заключение. В обзоре приводятся данные отечественной и зарубежной литературы последних лет о возможности и целесообразности воздействия на факторы Анг при наиболее часто встречающихся ЗВО. Отражены литературные данные о состоянии факторов Анг при заболеваниях сердца и сосудов, эндокринопатиях, в нефрологии, при патологии печени, в ревматологии, онкологии, пульмонологии, неврологии и проч. Приведены результаты крупнейших исследований по генной и клеточной терапии в кардиологии и терапии, рассматриваются пути и методы повышения их эффективности. По последним представлениям, наиболее оправдано рациональное сочетание всех методов воздействия на Анг – терапевтических, фармакологических, хирургических для достижения оптимального лечебного эффекта.

Литература

1. Алексеев Б. Я. Таргетная терапия распространенного рака почки / Б. Я. Алексеев, П. В. Шегай // Медицинские новости. – 2010. – №9. – С. 40-44.
2. Антипролиферативная эффективность и механизм действия лерканидипина (экспериментальное исследование) / J-R. Wu [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №5(86). – С. 41-52.
3. Беленков Ю. Н. Клеточная терапия в лечении хронической сердечной недостаточности: виды применяемых стволовых клеток, результаты последних клинических исследований / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, И. С. Чекнева // Кардиол. сердечно-сосуд. хир. – 2008. – № 5. – С. 4-18.
4. Бемипарин и ультранизкомолекулярный гепарин RO-14 снижают неоангиогенные свойства эндотелия, вызванные лейкозом, раком легких или молочной железы / A. Vignoli, M. Marchetti, L. Russo [[et al.]] // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №7-8(38-39). – С. 107-115.
5. Березин А. Е. Диагностическая и прогностическая ценность биологических маркеров неоангиогенеза и неоваскуляризации у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Патология. – 2011. – Т. 8, №3. – С. 12-16.
6. Березин А. Е. Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования: обзор литературы / А. Е. Березин // Український медичний часопис. – 2011. – №1. – С. 36-43.
7. Бочков Н. П. Генотерапия в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: фундаментальные основы, терапевтический потенциал, современное состояние и перспективы / Н. П. Бочков, Д. А. Воронов // Kardiol. serdečno-sosud hir. – 2010. – № 3. – С. 4-11.
8. Влияние комбинаций верапамила с эналаприлом и индапамидом на плазменный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и биохимические маркеры дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом / Н. М. Краснова, Т. П. Калашникова, А. И. Венгеровский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №3. – С. 49-54.
9. Влияние мезенхимальных стромальных клеток и мобилизации стволовых клеток костного мозга на развитие нефросклероза / С. Н. Белгородцев, Я. Ш. Шварц, П. Н. Филимонов, Г. В. Селедцова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – Т. V, №2. – С. 68-72.
10. Влияние терапии розувастатином и реваскуляризации миокарда на ангиогенез у больных ишемической болезнью сердца / А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко, В. П. Масенко [и др.] // Кардиология. – 2007. – №11. – С. 4-8.
11. Глушаков Р. И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции / Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. VI, №4. – С. 26-33.
12. Григорян А. С. Возможные молекулярные механизмы функционирования плазмидных конструкций, содержащих ген VEGF / А. С. Григорян, К. Г. Шевченко // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. VI, № 3. – С. 24-28.
13. Динамика сывороточного уровня ростовых факторов при терапии инфаркта миокарда стволовыми мезенхимальными клетками в эксперименте / А. С. Головкин, Е. А. Великанова, В. Г. Матвеева [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. VI, № 2. – С. 43-47.
14. Залесский В. Н. Дисрегуляция иммунновоспалительного ответа – ключевой фактор развития хронических (неинфекционных) заболеваний человека. Терапевтический потенциал куркумина / В. Н. Залесский // Український медичний часопис. – 2011. – №1. – С. 81-89.
15. Залесский В. Н. К 50-летию лазерной медицины: молекулярные механизмы лазерной биостимуляции / В. Н. Залесский // Український медичний часопис. – 2010. – №5. – С. 52-58.
16. Имянитов Е. Н. Общие представления о таргетной терапии / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, №3. – С. 123-130.
17. История ангиогенеза в фактах [Электронный ресурс] Режим доступа
18. Карамышева А. Ф Механизмы ангиогенеза // Биохимия. – 2008. – Т. 73, №7. – С. 935-948.
19. Катальницкий И. И. Первый опыт количественной оценки результатов терапевтического ангиогенеза / И. И. Катальницкий, И. И. Катальницкий, Г. А. Алексеев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – Т. VII, №4. – С. 83-85.
20. Кирик В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине: обзор литературы / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 576-604.
21. Клеточная терапия сердечной недостаточности: клинический опыт, проблемы и перспективы / Т. Н. Кочегура, А. Ю. Ефименко, Ж. А. Акопян, Е. В. Ломоносова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – Т. 5, №2. – С. 11-18.
22. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов / И. В. Старостин, К. А. Талицкий, О. С. Булкина [и др.] // Кардиология. – 2012. – №11. – С. 49-55.
23. Коненков В. И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В. И. Коненков, В. В. Климонтов // Diabetes mellitus. – 2012. – № 4. – С. 17-27.
24. Кошля В. І. Динаміка VEGF під впливом аторвастатину та фенофібрату у хворих на стабільну стенокардію напруження та рак молочної залози / В. І. Кошля, О. О. Голобородько // Укр. кардіологічний журнал. – 2010- Додаток №2. – С. 196-197.
25. Курумова К. О. Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек / К. О. Курумова // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – №8(32). – С. 82-89.

26. Мангилёва Т. А. Система сосудистого эндотелиального фактора роста и артериальная гипертензия / Т. А. Мангилёва // Серце і судини. – 2012. – №1. – С. 107-115.
27. Механизмы иммуномодулирующего действия мезенхимных стволовых клеток / Д. И. Иванюк, В. В. Турчин, А. Г. Попандопуло, В. К. Гринь // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. VI, №2. – С. 27-31.
28. Мировой опыт и тенденции генотерапии ишемических заболеваний / Р. В. Деев, А. С. Григорян, И. В. Потапов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Том 17, №2. – С. 145-154.
29. Наноантитела для детекции и блокирования биологической активности фактора роста эндотелия сосудов a165 человека / С. В. Тиллиб, Т. И. Иванова, Е. Ю. Лысюк и [др.] // Биохимия. – 2012. – №6. – С. 809-817.
30. Повещенко А. Ф. Механизмы и факторы ангиогенеза / А. Ф. Повещенко, В. И. Коненков // Успехи физиологических наук. – 2010. – Т. 41, №2. – С. 68-89.
31. Повещенко О. В. Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез / О. В. Повещенко, А. Ф. Повещенко, В. И. Коненков // Успехи современной биологии. – 2012. – №1. – С. 69-76.
32. Роль циркулирующих антигенных факторов в поражении почек при сахарном диабете / С. А. Мартынов, М. В. Шестакова, И. М. Кутырина [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – №2. – С. 35-42.
33. Семенова А. Е. Объективные методы оценки коронарного ангиогенеза / А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко, С. А. Габрусенко // Кардиология. – 2008. – №6. – С. 19-23.
34. Середюк В. Н. Динаміка сироваткового рівня фактора росту фібробластів у хворих з хронічним легенеvim серцем бронхолегеневого ґенезу під впливом терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та в поєднанні їх з блокаторами рецепторів ангіотензину II / В. Н. Середюк // Серце і судини. – 2011. – №4. – С. 60-66.
35. Смирнихина С. А. Экспрессия гена VEGF после его трансфекции в мультипотентные стромальные клетки человека / С. А. Смирнихина, А. В. Лавров, Н. П. Бочков // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2011. – № 9. – С. 54-57.
36. Содержание альфа-фактора некроза опухолей и трансформирующего бета-фактора роста 1-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / В. В. Козлов, А. В. Панов, Г. В. Алексеева [и др.] // Кардиология. – 2011. – №6. – С. 16-20.
37. Создание рекомбинантных аденовирусов и лентивирусов, экспрессирующих ангиогенные и нейротропные факторы, с помощью технологии клонирования Gateway / Е. Е. Черенкова, В. Ю. Федотова, М. А. Борисов и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – №3. – С. 164-168.
38. Спринджук М. В. Ангиогенез / М. В. Спринджук // Морфология. – 2010. – Том IV, №3. – С. 4-13.
39. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, Е. Г. Нерсисян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, №3. – С. 14-27.
40. Успехи генной терапии / Д. В. Глазкова, Е. В. Богословская, Г. А. Шипулин, В. И. Покровский // Терапевтический архив. – 2011. – №8. – С. 62-69.
41. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в ворсинах плаценты беременных с преэклампсией / Е. А. Дубова, К. А. Павлов, В. М. Ляпин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – №12. – С. 761-765.
42. Шевченко Е. К. Перспективы повышения эффективности генной и клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: генетически модифицированные клетки / Е. К. Шевченко, К. А. Талицкий, Е. В. Парфенов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – Т. 5, №2. – С. 19-28.
43. Экспрессия серотонина и фактора роста сосудов (VEGF) в тимусе человека при возрастной инволюции / Е. С. Федорова, В. О. Полякова, С. С. Коновалов, И. М. Кветной // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, №1. – С. 167-171.
44. Эндометрий матки – новый источник стволовых клеток [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.med2.ru/story.php?id=10775>.
45. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIb-III фаза клинических испытаний) / П. Г. Швальб, А. В. Гавриленко, Р. Е. Калинин [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. VI, №3. – С. 76-83.
46. Яргин С. В. Об ударно-волновой терапии в кардиологии: краткое сообщение / С. В. Яргин // Укр. мед. часопис. – 2010. – №2. – С. 89-90.
47. Adipocyte-derived microvesicles are associated with multiple angiogenic factors and induce angiogenesis in vivo and in vitro / N. Aoki, R. Yokoyama, N. Asai [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151, №6. – P. 2567-2576.
48. Adipose angiogenesis: quantitative methods to study microvessel growth, regression and remodeling in vivo / Y. Xue, S. Lim, E. Brekenhielm, Y. Cao // Nat. Protoc. – 2010. – Vol. 5, №5. – P. 912-920.
49. Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension / A. H. Hansen, J. J. Nielsen, B. Saltin, Y. Hellsten // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28, №6. – P. 1176-1185.
50. Ferrario C. Влияние блокады ангиотензиновых рецепторов на функцию эндотелия: фокус на олмесартан медоксомил / С. Ferrario // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №6 (86). – С. 94-107.
51. Gelissen F. Diabetic maculopathy. Diagnosis and treatment / F. Gelissen, F. Ziemssen // Ophthalmologe. – 2010. – Vol. 107, №8. – P. 773-786.
52. Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension / M. Hatano, A. Yao, T. Shiga [et al.] // Int. Heart J. – 2010. – Vol. 51, №4. – P. 272-276.
53. Molecular factors of angiogenesis in renal tissue of patients with chronic glomerulonephritis: association with nephrosclerosis and anemia / M. Iu. Shvetsov, A. A. Ivanov, A. V. Kuznetsova [et al.] // Ter. Arkh. – 2009. – Vol. 81, №8. – P. 14-19.
54. Prolonged hypoxic culture and trypsinization increase the pro-angiogenic potential of human adipose tissue-derived stem cells / J. G. Rasmussen, O. Frøbert, L. Pilgaard [et al.] // Cytotherapy. – 2011. – Vol. 13, №3. – P. 318-328.
55. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension / M. Noori, A. E. Donald, A. Angelakopoulou [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, №5. – P. 478-487.

56. Rosiglitazone attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in rats / E. K. Kim, J. H. Lee, Y. M. Oh [et al.] // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15, №4. – P. 659-668.
57. S-endoglin expression is induced in senescent endothelial cells and contributes to vascular pathology / F. J. Blanco, M. T. Grande, C. Langa [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 103, №12. – P. 1383-1392.
58. Siervo M. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 268, №4. – P. 338-347.
59. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats / T. Reiberger, B. Angermayr, P. Schwabl [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51, №5. – P. 865-873.
60. Sun L. Нарушение функции эндотелия – препятствие для терапевтического ангиогенеза / L. Sun, Y. Bai, G. Du // *Therapia*. – 2011. – №7/8. – С. 68-75.
61. Terutroban, a thromboxane/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, increases survival in stroke-prone rats by preventing systemic inflammation and endothelial dysfunction: comparison with aspirin and rosuvastatin / P. Gelosa, R. Ballerio, C. Banfi [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010. – Vol. 334, №1. – P. 199-205.
62. The anti-angiogenic herbal composition Ob-X inhibits adipose tissue growth in obese mice / M. Y. Kim, B. Y. Park, H. S. Lee [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2010. – Vol. 34, №5. – P. 820-830.
63. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients / C. Ersoy, S. Kiyici, F. Budak [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 81, №1. – P. 56-60.
64. Therapeutic angiogenesis by implantation of a capillary structure constituted of human adipose tissue microvascular endothelial cells / T. Yoshida, M. Komaki, H. Hattori [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, №7. – P. 1300-1306.
65. Vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 C/G polymorphism is associated with essential hypertension in a population from Tehran of Iran / A. A. Hamedian, A. Esteghamati, S. Noshad [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39. – P. 6213-6218.

УДК 591. 41: 616. 1/. 4

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ АНГІОГЕНЕЗ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ – МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

**Коваль С. М., Милославський Д. К., Снегурська І. О., Божко В. В.,
Мисниченко О. В., Щенявська О. М.**

Резюме. Ангіогенез (Анг) є провідною ланкою ряду захворювань внутрішніх органів (ЗВО) – ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, критичної ішемії нижніх кінцівок, метаболічного синдрому, ожиріння, артеріальної гіпертензії, діабетичної макулодистрофії сітківки, хронічного гломерулонефриту, легеневої та портальної гіпертензії, пухлинних процесів, преєклампсії. Одним з ключових факторів Анг є васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF). Для підвищення ефективності терапевтичного Анг використовуються нові плазмідні конструкції, наноантитіла, методи клонування, передові методи малоінвазивних втручань. Перспективно комбінування генної та клітинної терапії з використанням факторів росту, клітин жирової тканини, прогенеторних і стовбурових клітин з фармакологічними препаратами, фотодинамічним впливом. Певні надії вчені пов'язують з операціями механічного тунелювання органів і тканин (хірургічний Анг).

Ключові слова: терапевтичний ангиогенез, захворювання внутрішніх органів, фактори росту, VEGF, клітинна, генна терапія, анти-VEGF терапія, фармакологічні агенти.

УДК 591. 41616. 1/. 4

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ – ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**Коваль С. Н., Милославский Д. К., Снегурская И. А., Божко В. В.,
Мысниченко О. В., Щенявская Е. Н.**

Резюме. Ангиогенез (Анг) является ведущим звеном ряда заболеваний внутренних органов (ЗВО) – ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, критической ишемии нижних конечностей, метаболического синдрома, ожирения, артериальной гипертензии, диабетической макулодистрофии сетчатки, хронического гломерулонефрита, легочной и портальной гипертензии, опухолевых процессов, преэклампсии. Одним из ключевых факторов Анг является васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF). Для повышения эффективности терапевтического Анг используются новые плазмидные конструкции, наноантитела, методы клонирования, передовые малоинвазивные вмешательства. Перспективно комбинирование генной и клеточной терапии с использованием факторов роста, клеток жировой ткани, прогениторных и стволовых клеток с фармакологическими препаратами, фотодинамическим воздействием. Определенные надежды ученые связывают с операциями механического туннелирования органов и тканей (хирургический Анг).

Ключевые слова: терапевтический ангиогенез, заболевания внутренних органов, факторы роста, VEGF, клеточная, генная терапия, анти-VEGF терапия, фармакологические агенты.

UDC 591.41:616.1/.4

Therapeutic Angiogenesis in Internal Diseases – Possibilities and Perspectives

Koval S. N., Miloslavsky D. C., Snegursky I. A., Bozhko V. V., Mysnichenko O. V., Schenyavskaya E. N.

Abstract. Relevance of the impact on the process of neovascularization is associated with the fact that more than 500 million people worldwide suffer from rheumatic and cancer diseases, which has the following factors inhibit the pathological angiogenesis (Ang). Also, the same number of patients with peripheral arterial disease, after cardiovascular events or stroke, on the contrary, requires the stimulation of natural, but insufficient mechanisms of the vascularization. Ang – universal process of the capillary network formation in response to injury, hypoxia. Ang is the leading element of internal diseases (ID) – coronary heart disease (CHD), critical limb ischemia (CLI), metabolic syndrome (MS), hypertension, obesity, chronic glomerulonephritis (CGN), diabetic macular degeneration of the retina, neoplastic processes, rheumatoid arthritis (RA), psoriasis, hepatitis, cirrhosis, Crohn's disease, pulmonary and portal hypertension, preeclampsia. One of the Ang key factors is the vascular endothelial growth factor (VEGF). The study of the Ang molecular mechanisms is allowed to applicate vector systems, cell and gene technology, different variants of targeted therapy in clinical practice. The modern spectrum of antiangiogenic agents includes growth factors (GF), interferons, interleukins, chemokines, pharmacological agents, anti-VEGF monoclonal antibody. The evidence base for using of anti-VEGF therapy in patients with cardiovascular pathology, which can not be made a radical intervention was accumulated by the end of the first decade of the XXI century (VIVA, FIRST, GM-CSF, AGENT, KAT, REVASC, EUROINJECT; TRAFFIC, RAVE studies). In the treatment of CHD such drugs, as «Heartcellgram», «Gematsel», «Neovaskulogen», shock-wave therapy, platelet rich plasma, combined cell-gene therapy were using to improve the Ang process. Anti-VEGF therapy make better condition of individuals with LCA, according to VISION, MARINA, ANCHOR, FOCUS studies. However, the therapy is accompanied by serious side effects (hypertension, proteinuria, gastrointestinal bleeding). Study Ang in CGN allows you to define prognosis and treatment strategy of patients. Perspective of therapy with anti-angiogenic agents. Activation of VEGF – the most important manifestation of cancers of various locations. The greatest prospects oncologists associated with the use of sorafenib – multi-kinase inhibitor that suppresses cell proliferation and Ang (TARGET study). The Ang other factors, not only VEGF, such as angiopoietin 1 and 2, are involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension (PH), and directly related to the parameters of cardiac- pulmonary remodeling. These agents are independent predictors of death and the response to treatment in patients with PH. There is evidence of the positive dynamics of change in serum levels of FGF in patients with chronic pulmonary heart after ACE inhibitor treatment. You can correct the effects of ischemic stroke by activating neuroangiogenesis the introduction of stem cells (SC) with angiogenic GF. Most scientists associate therapeutic Ang setbacks with endothelial dysfunction that persisting after the intervention. To increase the effectiveness of therapeutic Ang new plasmid constructs are introduced, nanoantibody, cloning techniques are used for a more complete VEGF blockade, advanced the minimally invasive interventions are implemented. The development of quantitative estimation of efficiency methods of therapeutic Ang is important. New Ang direction in therapeutic use of such agents is as hypoxia inducible factor, matrix metalloproteinases, their inhibitors, urokinase, transcription factors, cyclin dependent kinases. A promising combination of gene and cell therapy using GF, fat cells, progenitor and SC with pharmacological agents, photodynamic effect. Some hopes associated with the activation of neoangiogenesis during operations mechanical tunneling of organs and tissues (surgical Ang).

Key words: therapeutic angiogenesis, diseases of internal organs, growth factors, VEGF, cell, gene therapy, anti-VEGF therapy, pharmacological agents.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 11. 10. 2013 р.