

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.127-005.8

© В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, Т.И. Мустафин, Б.А. Олейник, Р.И. Ижбульдин, В.А. Сурков, Д.В. Плечева, 2012

В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, Т.И. Мустафин,
Б.А. Олейник, Р.И. Ижбульдин, В.А. Сурков, Д.В. Плечева

ЗНАЧЕНИЕ НЕОАНГИОГЕНЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ

ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, г. Уфа

В работе рассмотрены различные методы лечения ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда. Некоторые из этих методов основаны на улучшении кровоснабжения миокарда медикаментозными средствами. В других случаях эффективная реваскуляризация в зоне ишемии миокарда достигается подведением лекарственных препаратов непосредственно в сердечную ткань. В данном научном обзоре рассмотрены методики, направленные на неоангиогенез в патологическом очаге.

Ключевые слова: неоангиогенез, миокард, инфаркт, ишемия, гипоксия, стимуляция, кровоснабжение.

V.V. Plechev, R.Yu. Risberg, T.I. Mustafin,

B.A. Oleinik, R.I. Izhbuldin, V.A. Surkov, D.V. Plecheva

SIGNIFICANCE OF NEOANGIOGENESIS IN MANAGEMENT

OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

The paper discusses various methods of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction management. Some of the methods are referred to pharmacologically stimulated myocardial perfusion. In other cases, effective revascularization in the myocardial ischemia zone is achieved by introducing medication directly into the cardiac tissue. This review relates to the scientific methods of angiogenesis in the pathological focus.

Key words: neoangiogenesis, myocardium, infarction, ischemia, hypoxia, stimulation, blood supply.

В практике врача наиболее часто встречаются болезни системы кровообращения (I00 – I99 МКБ X). Ишемическая болезнь сердца занимает ключевое место в 9 классе МКБ X, по частоте, тяжести и значительной летальности. В России 57 % общей смертности приходится на сердечно-сосудистые заболевания, причем ежегодно из 100000 только от инфаркта миокарда умирают около 650-700 мужчин и 400-450 женщин [1,2]. Необратимая ишемия миокарда зачастую вызывается стенозирующим атеросклерозом коронарных сосудов. Известно, что непосредственными причинами развития острого инфаркта миокарда является тромбоэмболия, тромбоз, длительный вазоспазм коронарных артерий, а также функциональное напряжение органа в условиях недостаточного развития коллатералей. Годовая летальность при стабильной стенокардии составляет в среднем 0,9-1,2 %, а риск развития инфаркта миокарда варьирует в пределах 0,5-2,6 % [12]. В США ежегодно госпитализируют более 1,6 млн. пациентов с ИБС, а в Европе на данное заболевание приходится на 30000-40000 случаев на миллион населения.

За последнее десятилетие смертность вследствие ИБС снижалась, что обусловлено комплексом профилактических и лечебных мероприятий. В их число входят медикаментозные и хирургические способы устранения ишемии миокарда. Для лечения ИБС в одних

случаях применяют медикаментозные средства, улучшающие кровоснабжение миокарда. В других случаях эффективная реваскуляризация в зоне ишемии миокарда достигалась подведением лекарственных препаратов непосредственно в сердечную ткань. В последующем результаты некоторых экспериментальных исследований использовались в клинике [13,14]. Значимым направлением в лечении ИБС и ее последствий является стимулирование неоангиогенеза. Плотность коронарной капиллярной сети не является постоянной, последняя меняется при различных патологических или физиологических состояниях. Если одна часть микроциркуляторного русла сердца функционирует, другая пребывает в неактивном состоянии. При стенотическом поражении коронарных артерий на фоне дефицита кровоснабжения миокарда плотность миокардиальной капиллярной сети достигает максимума. Как нам представляется, мобилизация имеющихся ресурсов наиболее эффективна в условиях адекватного кровоснабжения. Таким образом, при ИБС индуцированный коронарный ангиогенез позволит мобилизовать неактивное микроциркуляторное русло. Путем сочетания терапевтического агента и компонентов для его доставки в орган достигается позитивный результат в воссоздании мельчайшей сосудистой сети. При наличии значительного терапевтического арсенала ведущее место занимает поиск ком-

понентов, отвечающих за доставку лекарственных средств, – инъекционных форм медленно высвобождающихся полимеров, продуцирующих факторы роста [15,16].

Известно три типа неоангиогенеза – ангиогенез, ангиогенез, ангиогенез, ангиогенез. Ангиогенез в основном обуславливается воспалительной реакцией и ишемией ткани. При этом возникают новые микрососуды из существующих с участием эндотелиоцитов. Вместе с тем у вновь образованных капилляров отсутствует полноценная медиа, что ведет к увеличению проницаемости стенки сосуда и снижению его вазомоторных свойств. Артериогенез – это образование коллатеральных сосудов из полностью сформированных ранее, но нефункционирующих артериолярных соединений. К тому же артериогенез не зависит от гипоксии и обычно наблюдается за пределами ишемии. Важнейшим стимулом ангиогенеза является увеличение напряжения сдвига выше места окклюзии, обусловленное увеличением кровотока. Васкулогенез связан с образованием капилляров в периоде эмбрионального развития [17,18].

Тканевая гипоксия выступает основным инициатором ангиогенеза. В результате вазодилатации улучшается кровоснабжение. Компенсаторное увеличение количества функционирующих сосудов возможно в условиях изменения в транскрипции генов [19]. Транскрипционные факторы, индуцируемые гипоксией (HIFs), играют ключевую роль в модулировании экспрессии чувствительных к гипоксии генов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор VEGF-R, фактор роста фибробластов bFGFs, NO-синтазу, гены ангиопоэтина. В норме уровень HIF-1 α регулируется главным образом за счет гидроксилирования молекулы по определенным участкам пролина неспецифическими пролиловыми гидроксилазами (PHD 1-3). В результате молекула взаимодействует с белком Хиппеля-Линдау (VHL), что способствует дальнейшему присоединению убиквитина и быстрой деградации в протеасоме (рис.1). Но в условиях гипоксии пролиловые гидроксилазы не функционируют, а HIF-1 α активируется, затем с помощью коактиваторов димеризуется с β -субъединицей. Далее макромолекулы транспортируются в ядро, где воздействует на чувствительные к гипоксии гены. После реоксигенации, HIF-1 α снова подвергается деградации в протеасоме, которая ведет к снижению транскрипционной активности генов [20]. В клетке на минимальном уровне постоянно идет синтез HIF-2. По этой причине клетка

постоянно пребывает в состоянии готовности к гипоксии и стрессорному воздействию и мгновенно может начать синтез защитных компонентов [21].

Другой значимый метод стимуляции ангиогенеза связан с процессом воспаления, который происходит в ишемизированных тканях. Клетки воспаления – моноциты, макрофаги, тромбоциты – локально секретируют ангиогенные факторы, включая некоторые цитокины, факторы роста и протеазы [22,23]. Обозначаемые клеточные элементы выделяют PR39 и интерлейкин-1, известные как активаторы HIF. Большое влияние на ангиогенез оказывают механические факторы, куда можно отнести изменение размера коллагенового волокна. Несмотря на большое значение вышеобозначенных причин в ангиогенезе, главным стимулирующим фактором воссоздания сосудистой сети выступает гипоксия.

В эксперименте многими исследованиями подтверждено позитивное влияние маркеров роста (VEGF и FGF) на ишемизированный миокард. Эффективность белков, стимуляторов VEGF и FGF, доказывалась гистологическими, ангиографическими, радионуклидными методами на грызунах, собаках, свиньях и овцах [24,25].

Действенность факторов роста зависела от способа их доставки в организм, так как рекомбинантные белки имеют крайне короткий период полураспада. При внутрисосудистом способе введения факторов роста незначительное количество белка задерживалось в миокарде (0,1% при внутривенном введении и 5% при внутрикоронарном) [26,27]. Для максимального эффекта целесообразно внутрикоронарное введение последних в комплексе с матриксными белками. Матриксные белки обеспечивают пролонгированное высвобождение наиболее активных представителей семейства факторов роста.

На смену рекомбинантным белкам пришла генная терапия. Использование генетических конструкций обеспечивает длительное повышенное содержание факторов роста в тканях-мишенях и позволяет избежать частых многократных инъекций. Введение чужеродного генетического материала обуславливает иммунный ответ, что создает определенные трудности с доставкой генов в клетку. Другая проблема применения экзогенных факторов роста связана с дозировкой препарата. Пациентам вынужденно вводят меньшие дозы ангиогенных факторов роста из-за опасений стимуляции возникновения новообразований.

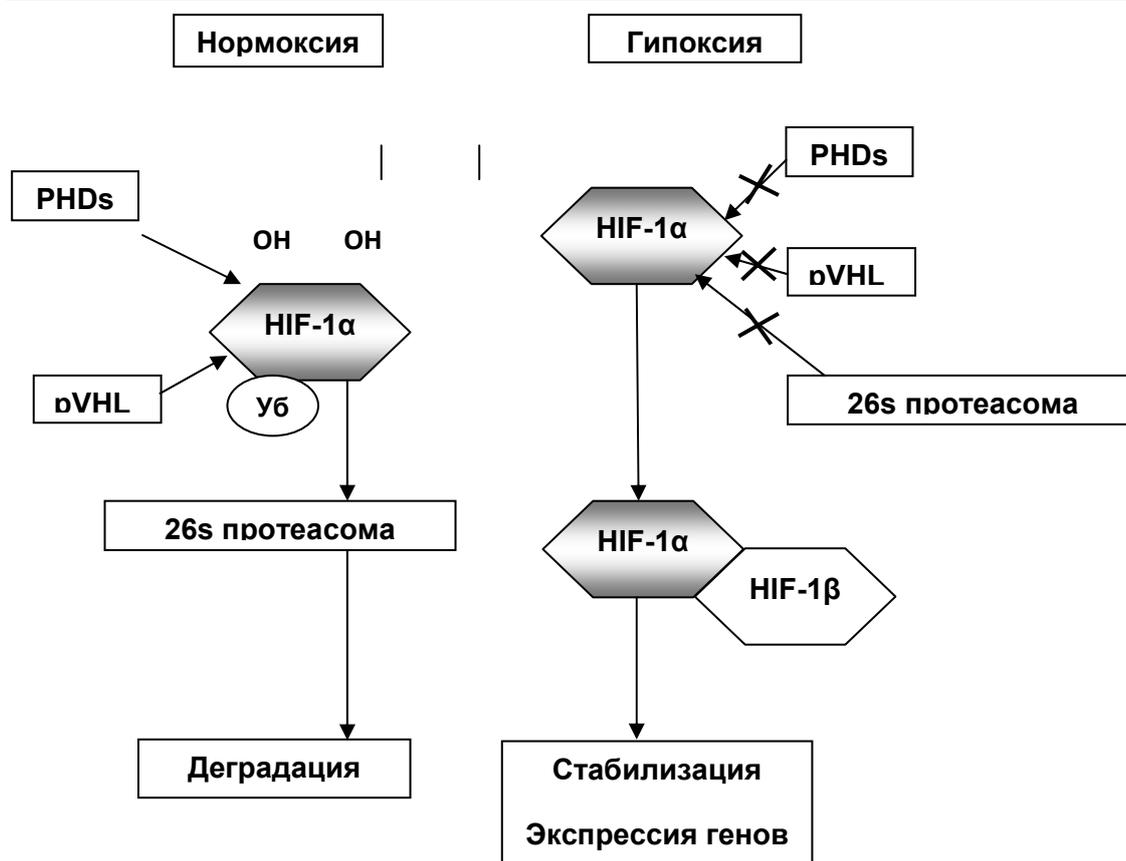


Рис. Схема влияния тканевой гипоксии на неоангиогенез:

HIF-1 в физиологических условиях и при гипоксии (по Loboda A. et al., 2010); PHD – пролиловая гидроксилаза, которая гидроксилирует HIF-1α по пролину, облегчает присоединение pVHL; VHL – белок фон Хиппель-Линдау, способствует убиквитинизации.

Очередным витком развития терапевтического ангиогенеза стало использование стволовых и прогениторных клеток в ишемизированных участках. Они обладают репаративными свойствами и способностью дифференцироваться в различные специфические клетки и взаимодействовать с окружающими тканями. Замечено участие стволовых клеток в построении новых сосудов за счет их дифференцировки в эндотелициты [28,29,30]. Наряду с их положительным влиянием на функциональное состояние и перфузию миокарда были отмечены высокая частота рестенозов и нарастание тяжести атеросклероза при введении фракции стволовых клеток. Исследователи свои неудачи объясняют снижением ангиогенной активности при ИБС аутологичных прогениторных клеток, особенно у лиц пожилого возраста (снижается способность клеток к колониеобразованию, миграции и ревазуляризации). Авторы одновременно предполагают наличие секреторной активности клеток снижающих ангиогенез, а также до конца не изученным механизмом воздействия на микроокружение (31).

Ряд ученых останавливались на возможности активации эндогенных факторов роста и возможности мобилизации эндоген-

ных стволовых клеток из костного мозга. К примеру, добавление дипиридамола к традиционной антиангиональной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функционального класса стенокардии у больных ИБС. Сходные данные имеются и по другим препаратам, чьи проангиогенные свойства установлены [32,33]. Однако в некоторых исследованиях выявлено, что ангиогенез в ишемизированных тканях не отмечался как после введения стимулирующих препаратов, так и в группе с использованием плацебо.

Метод трансмиокардиальной лазерной ревазуляризации (ТМЛР) оказался эффективным в нерандомизированных исследованиях, в которых он использовался только для лечения пациентов с тяжелой стенокардией (более 1000 пациентов) [34,35]. Его положительный эффект выявлялся в рандомизированных контролируемых исследованиях. Показано значительное снижение функционального класса стенокардии по сравнению с эффектами медикаментозного лечения пациентов с диффузной ишемической болезнью. С мая 2009 года Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства (NICE) США исключил метод трансмиокар-

диальной лазерной реваскуляризации (TMLR) из списка препаратов для лечения рефрактерной стенокардии. По результатам анализа эффективности в более 300 исследованиях не было обнаружено никаких доказательств улучшения перфузии миокарда в отдаленном периоде. Наряду с этим не подтверждалось улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов с ТМЛР по сравнению с другими методами лечения. Наоборот, показано достоверное увеличение инфаркта миокарда у пациентов после ТМЛР, а также значительное количество случаев перфорации левого желудочка после данной процедуры [36].

Тем не менее некоторые авторы предполагают, что комбинирование ТМЛР с использованием стволовых клеток значительно улучшит долгосрочный прогноз для пациентов с диффузной ишемией миокарда [37,38,39].

В связи с вышеизложенным представляется важным поиск более эффективных методов достижения реваскуляризации в зоне острого инфаркта миокарда. При этом могут быть использованы различные лекарственные средства и биологические препараты, которые применялись в других областях клинической медицины.

Доказано, что биоматериал «Аллоплант» не обладает агрессивной антигенной активностью и может стимулировать регенерацию тканей на имплантированном острове. К тому же не исключалась его активирующая способность в отношении эндогенных стволовых клеток. В «Аллопланте» отмечено высокое содержание сульфата гепарана и хондроитин

сульфата, которые стимулируют рост эндотелиальных клеток, необходимый для ангиогенеза.

В экспериментах на крысах было установлено, что после подкожной имплантации дисперсного аллогенного материала «Аллоплант» создаются условия для созревания макрофагов, поддержания их количества и функциональной активности. У макрофагов сохранилась способность к взаимодействию с другими структурами, что в целом также положительно влияет на регенерацию поврежденной ткани [3,4,5,6,7,8,9].

Во многом сходную с механизмом действия стимуляторов иРНК, в том числе иРНК, индуцирующих ангиогенез, обладает Иммурег (5-оксиметилурацил). Благодаря антиоксидантным свойствам, способности к стимулированию иммунитета оксиметилурацил косвенно способствует регенерации тканей, а значит неоангиогенезу [11].

Таким образом, при остром инфаркте миокарда достигнуто определенное снижение летальности, обусловленное как мерами организационного характера, так и внедрением в практику вышеуказанных лекарственных средств, в том числе призванных улучшить кровоснабжение в зоне ишемии миокарда. Со временем использование некоторых методов были остановлены, так как при их применении не достигался должный неоангиогенез в миокарде. Научные изыскания в данном направлении продолжаются. В связи с этим представляет научно-практический интерес поиск наиболее эффективных методов улучшения результатов лечения острого инфаркта миокарда путем стимуляции неоангиогенеза.

Сведения об авторах статьи:

Мустафин Тагир Исламнурович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии БГМУ.

Плечев Владимир Вячеславович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии БГМУ.

Олейник Богдан Александрович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии.

Рисберг Роман Юрьевич, аспирант кафедры госпитальной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург отделения РХМДиЛ № 1 ГБ УЗ РКД.

Плечева Дина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии.

Ижбульдин Рамиль Ильдусович, проф. кафедры госпитальной хирургии, зав. отделением сосудистой хирургии ГУЗ РКД.

Сурков Владимир Анатольевич, проф. кафедры госпитальной хирургии, зав. отделением кардиохирургии ГУЗ РКД

ЛИТЕРАТУРА

1. Кактурский, Л.В. Патоморфология миокарда при ишемической болезни сердца и морфологическая оценка экспериментальной фармакотерапии инфаркта миокарда антиоксидантами и препаратом энкад: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1986. – 35 с.
2. Кактурский, Л.В. Внезапная коронарная смерть (клиническая морфология). – М., 2000. – 127 с.
3. Мулдашев, Э.Р. Новое поколение «Аллопланта» в хирургии вторичной глаукомы. Текст. / Э.Р. Мулдашев, Г.Г. Корнилаева // 14 Российская ежегодная научно-практическая конференция. — Оренбург, 2003. С. 109-110.
4. Мулдашев, Э.Р., Корнилаева Г.Г. Стафиломы склеры. – Уфа, 2000. – 96 с.
5. Мусина, Л. А. Функциональная морфология макрофагов при регенерации тканей, индуцированной аллогенными биоматериалами: автореферат дис. ... доктора биологических наук. – Саранск, 2007. – 49 с.
6. Мусина, Л.А. Морфофункциональные аспекты регуляции регенерации тканей при применении биоматериалов «Аллоплант» // Морфологические ведомости. Приложение к журналу ВНОАГЭ. Ежегодник Российской ассоциации клинических анатомов. Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия. – Оренбург, 2006. – Вып.6. – С.86-91.
7. Мусина, Л.А. Влияние имплантированных алло- и ксеногенных биоматериалов на клетки Лангерганса кожи /Л.А. Мусина, А.И.Лебедева, С.А. Муслимов // Морфология. – 2006. –Т. 129, № 4. – С.88.
8. Мусина, Л.А. Султанов Структурные преобразования аллотрансплантатов при пластике посттравматических дефектов орбиты/Л.А. Мусина, О.Р. Шангина, И.Э. Мулдашева, Р.З// Вестник ОГУ. – 2006. – №11. – С.222-223.

9. Муслимов, С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии Текст. / С.А. Муслимов. – Уфа: Изд-во Башкортостан, 2000. – 168 с.
10. Чазова, И.Е. Возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца/И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // *Consilium medicum*. – 2010. – № 5. – С.66-69.
11. Д.Н.Лазарева, Е.К.Алехин, В.В. Плечев [и др.]. Иммурег. – Уфа: Башбиомед, 2004. – 16 с.
12. Annex BH, Hughes GC. Angiogenic therapy for coronary artery and peripheral arterial disease. // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2005. -3(3). – P. 521-35.
13. Aprelev A, Weng W, Zakharov M, Rotter M, Yosmanovich D, Kwong S, Briehl RW, Ferrone FA. Metastable polymerization of sickle hemoglobin in droplets.// *J Mol Biol.* – 2011. -229(5). –P. 1170-4.
14. Gerhardt H, Hellström M, Phng LK. VEGF and Notch signaling: the yin and yang of angiogenic sprouting.// *Cell Adh Migr.* – 2007. - 1(3). – P.133-6.
15. Gibbons RJ, Araoz PA, Williamson EE. The year in cardiac imaging // *J Am Coll Cardiol.* - 2010 Feb. - 55(5). - P.483-95.
16. Gordsan F, Tabima DM, Roldan-Alzate A, Wang Z, Hacker TA, Molthen RC, Chesler NC. Persistent vascular collagen accumulation alters hemodynamic recovery from chronic hypoxia.// *J. Biomech.* – 2011. - P. 455-61.
17. Javaherian K, Lee TY, Tjin Tham Sjin RM, Parris GE, Hlatky L. Two Endogenous Antiangiogenic Inhibitors, Endostatin and Angiostatin, Demonstrate Biphasic Curves in their Antitumor Profiles.// *Dose Response.* – 2011. - 9(3). – P.369-76.
18. Carmeliet P., Lambrechts D. VEGF at the neurovascular interface: therapeutic implications for motor neuron disease. // *Biochim Biophys Acta.* – 2006. -1762 – P. 1109-21.
19. Chen PS, Chen LS, Cao JM, Sharif B, Karagueuzian HS, Fishbein MCSympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. // *Cardiovasc Res* -2011. -50. – P.409-416.
20. Corot C, Robert P, Lancelot E, Prigent P, Ballet S, Guilbert I, Raynaud JS, Raynal I, Port M. Tumor imaging using P866, a high-relaxivity gadolinium chelate designed for folate receptor targeting.//*Magn Reson Med.*-2008. - 60(6). – P.1337-46.
21. Drake CJ. Embryonic and adult vasculogenesis // *Birth Defects Res C Embryo Today.*- 2003. - 69(1). - P.73-82.
22. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani GTransforming growth factor B1 induces a-smooth muscle actin expression in gfanulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts.// *J Cell Biol* – 2010. – 122. – P. 103-111
23. Egginton S.Invited review: activity-induced angiogenesis.// *Pflugers Arch.* – 2009. - 457(5) - P. 963-77.
24. Fallahzadeh AR, Khazaei M, Sharifi MR. Restoration of angiogenesis by enalapril in diabetic hindlimb ischemic rats // *Biomed.*- 2011.- 155(2). –P.137-42.
25. Javaherian K, Lee TY, Tjin Tham Sjin RM, Parris GE, Hlatky L. Two Endogenous Antiangiogenic Inhibitors, Endostatin and Angiostatin, Demonstrate Biphasic Curves in their Antitumor Profiles.// *Dose Response.* – 2011. - 9(3). – P.369-76.
26. Kavazis AN.Exercise preconditioning of the myocardium. // *Sports Med.* – 2009. - 39(11). – P.923-35.
27. Loboda, A., Stachurska, A., Dorosz, J., Zurawski, M., Wegrzyn, J.,Kozakowska, M., Jozkowicz, A., and Dulak, J. HIF-1 attenuates Ref-1 expression in endothelial cells: reversal by siRNA and inhibition of geranylgeranylation // *Vascul. Pharmacol.* – 2009a. – 51. – P. 133-139.
28. Sepúlveda P, Armíñan A, García-Verdugo JM, Lledó E, Ruiz A, Miñana MD, Sanchez-Torrijos J, Payá R, Mirabet V, Carbonell-Uberos F, Llop M, Montero JA, Gandía C. Human dental pulp stem cells improve left ventricular function, induce angiogenesis, and reduce infarct size in rats with acute myocardial infarction.// *Stem Cells.*-2008. - 26(3). – P. 638-45.
29. Smith RR, Barile L, Messina E, Marbán E. Stem cells in the heart: what's the buzz all about?--Part I: preclinical considerations // *Heart Rhythm.*- 2008.-5.-P.749-57.
30. Semenza, G.L., Hur, E., Chang, K.Y., Lee, E., Lee, S.K., and Park, H. Mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor PD98059 blocks the trans-activation but not the stabilization or DNA binding ability of hypoxia-inducible factor-1alpha // *Mol. Pharmacol.*- 2001. – 59. - P.1216-1224.
31. Sazontova T.G. Regularity of the modulation of cell antioxidative status in response of the activation of free radical oidation.//*Hypoxia Med. J.* – 2002; 10 (1-2) – P.2-9.
32. Serini G, Di Talia S, Gamba A, Lamberti F. Role of repulsive factors in vascularization dynamics // *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* – 2006. - 73(4 Pt 1). P -917.
33. Smith RR, Barile L, Messina E, Marbán E. Stem cells in the heart: what's the buzz all about?--Part I: preclinical considerations // *Heart Rhythm.*- 2008.-5.-P.749-57.
34. Springer MA, Monda KL, Thornton JD, Savelli SL, Kerlin BA, Blanchong CA. Recommendations for screening for thrombophilic tendencies in teenage females prior to contraceptive initiation // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2006.-19(4).-P.313-6.
35. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, Shimokawa H; MIYAGI-AMI Study Investigators. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study.// *Circ J.* – 2010. - 74(1). – P. 93-100.
36. Ray KK, Cannon CP. Time to benefit: an emerging concept for assessing the efficacy of statin therapy in cardiovascular disease // *Crit Pathw Cardiol.* – 2005. - 4(1). – P.43-5.
37. Kavazis AN.Exercise preconditioning of the myocardium. // *Sports Med.* – 2009. - 39(11). – P.923-35.
38. Kavazis AN.Exercise preconditioning of the myocardium.// *Sports Med.*-2009. – P.923-35.
39. Zhong J., Ding Y, Zou R, Judd RL. Endothelin-1 receptor blockade prevented the electrophysiological dysfunction in cardiac myocytes of streptozotocin-induced diabetic rats. // *Endocrine.* – 2006. -30(1). – P.121-7.