

7. Филин В.И. Неотложная панкреатология / В.И. Филин, А.Л. Костюченко. – СПб.: Питер, 1994. – 416 с.

8. Шалимов С.А. Острый панкреатит и его осложнения / С.А. Шалимов, А.П. Радзиховский, М.Е. Нечитайло. – Киев: Наука, 1990. – 272 с.

УДК: 61:001.89

**Каюмова М.У., Фомин И.Ф., Шуман Е.А.
МЕТОДЫ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kaumova M.U., Fomin I.F., Shuman E.A.
METHODS OF GENE THERAPY OF ISCHEMIC DISEASE**

Department of medical biology and genetics
Ural state medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: ivanfomin2703@gmail.com

Аннотация. В статье рассмотрены основные направления исследований в области генной терапии ишемической болезни. Дан обзор методов усиления ангиогенеза в ишемизированной ткани посредством ввода белковых факторов. Описаны способы практического использования таких факторов.

Annotation. The article deals the main directions of research in the field of gene therapy of ischemic disease. An overview of methods for enhancing angiogenesis in ischemic tissue by introducing protein factors is given. Methods of practical use of such factors are described.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, генная терапия, ангиогенез.

Key words: coronary heart disease, gene therapy, angiogenesis.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения продолжают лидировать среди причин смерти в экономически развитых странах несмотря на значительный прогресс в контроле факторов риска и лечении, включая широкое распространение хирургических и эндоваскулярных методов реваскуляризации. В связи с этим разработка альтернативных методов улучшения кровоснабжения ишемизированных тканей остается актуальной. Введением в ишемизированную ткань генных векторов, вырабатывающих факторы роста сосудов, возможно значительно увеличить плотность капиллярной сети, восстановив нормальное питание ткани.

Цель исследования – обобщение результатов актуальных исследований в области генной терапии ишемической болезни.

Материалы и методы исследования

Статья написана на основе оригинальных научных исследований отечественных и иностранных авторов. Использованные методы: лексико-семантический, структурный, дескриптивный.

Результаты исследования и их обсуждение

Болезни сердца, связанные с нарушением питания, снабжения кислородом мышечной ткани, являются одними из наиболее частых причин смерти в России и во всём мире. Наиболее остро стоит вопрос о лечении ишемической болезни миокарда. Существующие методы основываются либо на хирургическом вмешательстве (АКШ, ЧТКА), либо на проведении поддерживающей лекарственной терапии. Однако, они могут быть применены далеко не во всех случаях и сопряжены с риском для жизни. Поэтому актуальным является вопрос разработки генных методов лечения ишемии путём неоваскуляризации поражённой ткани.

В настоящее время, в связи с развитием генетики и молекулярной биологии, получают развитие инновационные методы лечения ИБС. Современные исследования в первую очередь направлены на уменьшение инвазивности применяемых методик: применение ЧТКА в хирургии в тех случаях, где оно возможно, существенно уменьшило количество побочных эффектов по сравнению с операциями, включающими обширные рассечения сосудов. Точно так же, применяя отдельные белковые факторы роста, плазмиды, кодирующие синтез этих факторов, возможно не только уменьшить вероятность осложнений, но и выйти на новый уровень лечения – создание новых сосудов, вместо их замены.

Изучение механизмов неоангиогенеза ведётся по нескольким направлениям. Наибольшее количество исследований было посвящено действию следующих белковых факторов: Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), Факторы роста фибробластов (FGF), Гипоксией-индуцируемые факторы (HIF) и фактор (OCT4). Ингибируют ангиогенез такие факторы, как (RPBJ – recombinationsignalbindingproteinforimmunoglobulinkappaJregion), отвечающий за комплексное подавление ранее названных факторов [5]. В норме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами. Так, во взрослом организме процесс ангиогенеза подавляется, и только 0,01% эндотелиальных клеток способны к делению. Уменьшение синтеза ингибиторов или увеличение секреции индукторов приводят к стимуляции ангиогенеза [2].

Индукцируемые гипоксией факторы (HIF-1 и HIF-2) активируются при концентрации кислорода менее 5% в эндотелиальных клетках сосудов и миоцитах сердца. Они активируют транскрипцию ангиогенных генов в стволовых клетках, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и ангиопоэтин 1 и 2 для неоваскуляризации миокарда. Таким образом, HIF-1

запускает всю систему ответа ткани на недостаток кислорода и способствует прорастанию кровеносных сосудов. HIF-2 участвует в поддержании новообразованной сосудистой сети.

Факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) – семейство факторов, секретируемых стволовыми клетками сосудов и принимающих участие в ответе ткани на действие гипоксии. Белок имеет несколько вариантов, получаемых при рекомбинации, однако на неоангиогенез наибольшим образом влияют VEGF165 и VEGF255. Эти факторы группы VEGF-A регулируют интенсивность роста эндотелия сосудов у взрослых, прочие являются фетальными. Действие осуществляется на специфичный рецептор VEGFR2. Другой рецептор из этой же группы, VEGFR1, способен подавлять пролиферацию и миграцию стволовых клеток эндотелия сосуда. Именно он экспрессируется в здоровом организме наиболее широко [6]. Препараты на основе VEGF165, такие, как Неоваскулоген, рекомендованный для применения при ишемии конечностей, уже прошли стадию клинических испытаний [1]. Успешные эксперименты в области использования белков этой группы на образцах миокарда подопытных животных позволяют предположить, что в ближайшие годы на доклинические лабораторные испытания выйдет препарат для лечения больных с ИБС.

При введении этих факторов в образцы сердечной ткани, наблюдается стимуляция образования капиллярной сети *de novo*. Однако, время терапевтического воздействия при введении их в чистом виде невелико из-за разрушения белков в ткани, в кровяном русле и недостаточно для эффективного неоангиогенеза. Поэтому при введении могут быть использованы биополимеры, выпускающие действующее вещество равномерно [4].

В настоящее время широкое распространение получила другая технология – использование векторов. Вектор – плаزمид, содержащая суперспирализованную нить ДНК, кодирующую синтез необходимого белкового фактора.

Для достижения наибольшей эффективности действующий фактор вводится вместе с несколькими другими. Комплексное введение приближает условия воздействия на сосуды к таковым при нормальной, стимулируемой самим организмом, регенерации, что усиливает терапевтический эффект. Увеличение количества факторов – ещё одно важное направление исследований.

Важным ресурсом регенерации сосудов также являются эндотелиальные прогениторные стволовые клетки (EPS). Они находятся в красном костном мозге, циркулируют в сосудистом русле и способны встраиваться в стенку сосуда, восстанавливая её [3]. У людей они характеризуются как VEGFR2 положительные клетки. В отличие от эндотелиальных клеток, EPS обладают гораздо большей способностью к пролиферации и вносят свой вклад в ангиогенез. Также доказано их позитивное влияние на реконструкцию ишемизированной ткани [3]. Однако, будучи стволовыми клетками,

получающими наибольшее развитие в эмбриональный период, они являются малодоступными.

Исследования доказывают, что принудительная экспрессия единственного транскрипционного фактора OCT4 достаточна для придания плюрипотентного состояния геному фибробластов мышей и человека, генерируя индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSCs). Эти клетки обладают свойствами, сходными с эмбриональными стволовыми клетками (ЭСК) в отношении их потенциала мультилинейной дифференцировки.

Так, при воздействии на эндотелиальные клетки пупочной вены человека, был отмечен значительный рост эндотелиальной сети: клетки получали способность формировать примитивные капиллярноподобные структуры, что указывает на увеличение их плюрипотентности, а значит, на возможность их дальнейшего использования в качестве ангиогенного ресурса [7].

Исследования по данному направлению уже не являются сугубо теоретическими: ведётся активная работа по созданию лекарственных препаратов. Однако, на данном этапе развития отрасли генные препараты всё ещё являются малодоступными и часто – малоэффективными из-за отсутствия опыта их использования. Эффективность терапевтического ангиогенеза может быть улучшена путем: (1) выявления наиболее оптимальных пациентов; (2) повышения знаний фармакокинетики ангиогенных факторов и их правильной дозы; (3) продления контакта ангиогенных факторов с миокардом; (4) повышения эффективности трансдукции генов VEGF или OCT4; и (5) использования ПЭТ или МРТ для измерения перфузии миокарда и его перфузионного резерва [6].

Таким образом, вопрос разработки и применения препаратов на основе описанных технологий становится приоритетным для научного сообщества.

Выводы:

1. Существует несколько способов генной стимуляции ангиогенеза воздействием введением факторов роста;
2. Названы пути повышения эффективности генной терапии;
3. Описанные технологии пригодны для создания препаратов, стимулирующих ангиогенез *denovo*.

Список литературы:

1. Roman Deev, Igor Plaksa, Iliа Bozo and Artur Isaev. Results of an International Postmarketing Surveillance Study of pl-VEGF165 Safety and Efficacy in 210 Patients with Peripheral Arterial Disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17(3): 235–242
2. Калинин Р.Е, Мнихович М.В, Сучков И.А. Ангиогенез: морфогенетические механизмы, роль межклеточных взаимодействий. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013; 20: 226–236;

3. Peplow P.V. Growth factor-and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization. Neural regeneration research. 2014;9:1425

4. Devezza, L., Choi, J., & Yang, F. (2012). Therapeutic Angiogenesis for Treating Cardiovascular Diseases. Theranostics, 2(8), 801–814

5. Díaz-Trelles, R., Scimia, M., Bushway, P. et al. Notch-independent RBPJ controls angiogenesis in the adult heart. Nat Commun 7, 12088 (2016)

6. Henning RJ. Therapeutic angiogenesis: angiogenic growth factors for ischemic heart disease. Future Cardiol. 2016 Sep;12(5):585-99

7. Mou Y, Yue Z, Wang X, et al. OCT4 Remodels the Phenotype and Promotes Angiogenesis of HUVECs by Changing the Gene Expression Profile. Int J Med Sci. 2016;13(5):386–394. Published 2016 Apr 29

УДК 61:616.1

**Колмакова В.А., Родиук Д.А., Кириллова В.В., Мещанинов В.Н.,
Соколова Л.А.**

**УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Кафедра биохимии

Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kolmakova V.A., Rodiyuk D.A., Kirillova V.V., Meschaninov V.N.,
Sokolova L.A.**

**THE LEVEL OF CEREBRAL NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEART FAILURE**

Department of Biochemistry

Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: kolmakova2812@gmail.com

Аннотация. В исследовании о подсчёте количества мозгового натрийуретического пептида участвовали 96 амбулаторных пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью (ХСЧ) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и контрольная группа из 50 практически здоровых людей. Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы (Вектор-бест, Россия). Его концентрация у больных составила $108,18 \pm 21,64$ пг/мл по сравнению с контролем $7,6 \pm 1,38$ пг/мл. Выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией