

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИНА 1 И ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИ И ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ L-АРГИНИН АСПАРТАНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.

Аляви А.Л., Тошев Б.Б..

ГУ «Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр Терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Абстракт. Ишемическая болезнь сердца является самой распространенной причиной смерти в мире. По данным ВОЗ, в мире ежегодно умирает 740 миллионов человек, из них 13,2% умирают из-за ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: VEGF; ET-1; Инфаркт миокарда; ишемическая болезнь сердца; L-аргинина аспарат; ЭЗВД.

Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) – был открыт как сигнальная молекула, увеличивающая сосудистую проницаемость путем разрыва межклеточных контактов [8]. VEGF-A индуцирует миокардиальный ангиогенез и увеличивает сосудистую проницаемость и пролиферацию КМ [12]. КМ являются не только продуцентами, но и мишенью для VEGF-A. Крысиная модель показала, что VEGF-A ингибирует апоптоз и активирует экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм и контракцию КМ [14]. В условиях восстановления миокарда VEGF-Аспособствует миграции стволовых клеток посредством PI3K/Akt пути [6].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире (Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011). По оценкам, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире [4,8,11,14]. В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем клиники внутренних болезней остается ишемическая болезнь сердца, что обусловлено как распространенностью сердечно - сосудистых заболеваний в популяции, так и их вкладом в структуру смертности. Интерес к лечению сердечно-сосудистых заболеваний определен широким распространением ишемической болезни сердца (ИБС), её ведущей ролью в причинах нетрудоспособности и смертности населения, что придает проблеме не только медицинское, но и социальное значение [1,13,24]. К началу XXI в. внимание клиницистов сосредоточилось на роли дисфункции эндотелия в формировании

ИБС (Barst R., 2004; Humbert M et al, 2004; Беленков Ю.Н., 2010; Мартынов А.И., 20011). Дисфункция эндотелия (ДЭ) - это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, антипролиферативных факторов (NO, простаглицлин, тканевый активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризирующего фактора) с одной стороны и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена) - с другой. Ведущая роль в развитии последней принадлежит нарушению биодоступности эндотелий-продуцируемого оксида азота (NO), активации эндотелина 1 и снижению фактора роста эндотелия сосудов [3,9,20]. Угнетение синтеза NO рассматривают как один из основных патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний (Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. 2016; Bauersachs J., Widder J. D. 2018). В условиях воспаления и неоплазии изолированный VEGF-A может высвободиться под действием протеаз, в частности метаталлопротеиназ, плазмина, урокиназа-подобного активатора плазминогена, эластазы и тканевого калликреина. Эти протеазы увеличивают активность VEGF-A путем влияния на клиренс молекулы, ее активацию и деградацию, что активирует ангиогенез, как ключевой компонент канцерогенеза, а также может подавлять VEGF-ангиогенный эффект [10].

В 1988г Янагисава с соавторами [24] идентифицировали вазоконстрикторную молекулу – эндотелин (ЭТ), который сегодня называется ЭТ-1. ЭТ-1 оказывает мощный длительный вазоконстрикторный эффект на артерии. Обнаружены 2 вида ЭТ-превращающих ферментов (ЭПФ 1 и ЭПФ2), которые расщепляют предшественник ЭТ (т.н. «большой ЭТ») на активные пептиды [26].

Роль VEGF и ET-1 в патогенезе ССЗ. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – самая частая причина смертности взрослого населения в современном мире [1]. Наиболее распространенными ССЗ являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз [2]. ССЗ ассоциируются со снижением качества жизни и значительным негативным психологическим, социальным и экономическим влиянием [1].

Инфаркт миокарда (ИМ) – основная манифестация ИБС, проявляющаяся некрозом или апоптозом миокарда, причинно связанных с васкулярной окклюзией коронарного русла и приводящих к развитию сердечной недостаточности с негативным прогнозом [3]. ИМ – основная причина смерти у больных ИБС [4].

Больные ИБС характеризуются повышенным уровнем VEGF-A в сыворотке, коррелирующим с концентрацией ИЛ-18 – цитокина, индуцирующего экспрессию VEGF-A [19]. Эта закономерность позволяет

рассматривать концентрацию VEGF-A в качестве маркера ревазуляризации у больных ИБС [7]. Терапевтический ангиогенез используется для улучшения реперфузии миокарда у больных ИБС и увеличения миокардиальной микроваскулярной сети.

Атеросклероз – воспалительное заболевание сосудистой стенки с формированием липопротеин-содержащих зон (атеросклеротических бляшек с вовлечением интимы и меди артерий крупного и среднего калибра [9]. Неоваскуляризация атеросклеротической бляшки ассоциируется с ее нестабильностью и прогрессионированием [22]. В развитии атеросклероза VEGF-A выполняет двойную функцию [11]: с одной стороны, увеличивает экспрессию эндотелиоцитами антиапоптотических факторов и оксида азота [12], с другой стороны – действует как митоген, способствуя реэндотелизации [15], предотвращает или восстанавливает повреждение эндотелия, что может инициировать атерогенез [23]. Также, VEGF-A промоцирует адгезию моноцитов, трансэндотелиальную миграцию и активацию [24], усиливает эндотелиальную проницаемость [25], экспрессию адгезивного протеина [26] и моноцитарного хемоаттрактанта-1 [27].

Значит, у людей в коронарных артериях VEGF-A и его рецепторы не обнаруживаются в здоровых сосудах, но обнаруживаются в эндотелиальных клетках микрокапилляров, макрофагах и частично дифференцированных гладкомышечных клетках сегментов с наличием атеросклеротического поражения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. (2008) Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журн. АМН України, 14(1): 51–62.
- 2 Abbate A., Toldo S., Marchetti C., Kron J., Van Tassell B.W., Dinarello C.A. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* 2020;126:1260–1280. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315937. [PMC free article]
- 3 Abhinand C.S., Raju R., Soumya S.J., Arya P.S., Sudhakaran P.R. VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *J. Cell Commun. Signal.* 2016;10:347–354. doi: 10.1007/s12079-016-0352-8. [PMC free article]

- 4 Abukar Y., May C.N., Ramchandra R. Role of endothelin-1 in mediating changes in cardiac sympathetic nerve activity in heart failure. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2016;310:R94–R99. doi: 10.1152/ajpregu.00205.2015.
- 5 Afzal M.R., Samanta A., Shah Z.I., Jeevanantham V., Abdel-Latif A., Zuba-Surma E.K., Dawn B. Adult Bone Marrow Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Evidence and Insights From Randomized Controlled Trials. *Circ. Res.* 2015;117:558–575. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.304792. [PMC free article]
- 6 Albrecht-Schgoer K., Schgoer W., Holfeld J., Theurl M., Wiedemann D., Steger C., Gupta R., Semsroth S., Fischer-Colbrie R., Beer A.G.E., et al. The angiogenic factor secretoneurin induces coronary angiogenesis in a model of myocardial infarction by stimulation of vascular endothelial growth factor signaling in endothelial cells. *Circulation.* 2012;126:2491–2501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076950. [PMC free article]
- 7 Alexander S.P., Fabbro D., Kelly E., Marrion N., Peters J.A., Benson H.E., Faccenda E., Pawson A.J., Sharman J.L., Southan C., et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Catalytic receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:5979–6023. doi: 10.1111/bph.13353. [PMC free article]
- 8 Anand I., McMurray J., Cohn J.N., Konstam M.A., Notter T., Quitzau K., Ruschitzka F., Lüscher T.F. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:347–354. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16723-8.
- 9 Ancey C., Corbi P., Froger J., Delwail A., Wijdenes J., Gascan H., Potreau D., Lecron J.-C. Secretion of IL-6, IL-11 and lif by human cardiomyocytes in primary culture. *Cytokine.* 2002;18:199–205. doi: 10.1006/cyto.2002.1033.
- 10 Anisimov A., Tvorogov D., Alitalo A., Leppänen V.-M., An Y., Han E.C., Orsenigo F., Gaál E.I., Holopainen T., Koh Y.J., et al. Vascular endothelial growth factor-angiopoietin chimera with improved properties for therapeutic angiogenesis. *Circulation.* 2013;127:424–434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.127472.
- 11 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* 2009;373:1849–1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1. [PMC free article]

- 12 Aoyagi T., Matsui T. The Cardiomyocyte as a Source of Cytokines in Cardiac Injury. *J. Cell Sci. Ther.* 2011;2012 doi: 10.4172/2157-7013.S5-003. [PMC free article]
- 13 Arai H., Hori S., Aramori I., Ohkubo H., Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature.* 1990;348:730–732. doi: 10.1038/348730a0.
- 14 Arrillaga-Romany I., Norden A.D. Antiangiogenic therapies for glioblastoma. *CNS Oncol.* 2014;3:349–358. doi: 10.2217/cns.14.31. [PMC free article]
- 15 Arsic N., Zentilin L., Zacchigna S., Santoro D., Stanta G., Salvi A., Sinagra G., Giacca M. Induction of functional neovascularization by combined VEGF and angiopoietin-1 gene transfer using AAV vectors. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2003;7:450–459. doi: 10.1016/S1525-0016(03)00034-0.
- 16 Asahara T., Chen D., Tsurumi Y., Kearney M., Rossow S., Passeri J., Symes J.F., Isner J.M. Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium-dependent function after phVEGF165 gene transfer. *Circulation.* 1996;94:3291–3302. doi: 10.1161/01.CIR.94.12.3291.
- 17 Azimi-Nezhad M. Vascular endothelial growth factor from embryonic status to cardiovascular pathology. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2014;2:59–69. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 18 Badimon L., Suades R., Crespo J., Padro T., Chiva-Blanch G. Diet, microparticles and atherothrombosis. *Front. Biosci. Landmark Ed.* 2018;23:432–457. doi: 10.2741/4598.
- 19 Banquet S., Gomez E., Nicol L., Edwards-Lévy F., Henry J.-P., Cao R., Schapman D., Dautreux B., Lallemand F., Bauer F., et al. Arteriogenic therapy by intramyocardial sustained delivery of a novel growth factor combination prevents chronic heart failure. *Circulation.* 2011;124:1059–1069. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010264.
- 20 Barleon B., Sozzani S., Zhou D., Weich H.A., Mantovani A., Marmé D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood.* 1996;87:3336–3343. doi: 10.1182/blood.V87.8.3336.bloodjournal8783336.
- 21 Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy. *Hypertension.* 2019;74:1232–1265. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
- 22 Beck H., Plate K.H. Angiogenesis after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2009;117:481–496. doi: 10.1007/s00401-009-0483-6.

- 23 Bohm F., Jensen J., Svane B., Settergren M., Pernow J. Intracoronary endothelin receptor blockade improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2008;86:745–751. doi: 10.1139/Y08-081.
- 24 Bohm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2007;76:8–18. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004.
- 25 Borgers M., Voipio-Pulkki L.-M., Izumo S. Apoptosis. *Cardiovasc. Res.* 2000;45:525–527. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00404-6.
- 26 Borgeson D.D., Grantham J.A., Williamson E.E., Luchner A., Redfield M.M., Opgenorth T.J., Burnett J.C. Chronic Oral Endothelin Type A Receptor Antagonism in Experimental Heart Failure. *Hypertension.* 1998;31:766–770. doi: 10.1161/01.HYP.31.3.766.
- 27 Camaré C., Pucelle M., Nègre-Salvayre A., Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol.* 2017;12:18–34. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.007. [PMC free article]
- 28 Campia U., Tesauro M., Di Daniele N., Cardillo C. The vascular endothelin system in obesity and type 2 diabetes: Pathophysiology and therapeutic implications. *Life Sci.* 2014;118:149–155. doi: 10.1016/j.lfs.2014.02.028.