

## Влияние представителя пиримидинов — 5-оксиметилурацила на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда (результаты рандомизированного исследования)

Олейник Б. А.<sup>1</sup>, Плечев В. В.<sup>1</sup>, Евдаков В. А.<sup>2</sup>, Ижбульдин Р. И.<sup>1</sup>, Загидуллин Н. Ш.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить влияние препарата 5-оксиметилурацил на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

**Материал и методы.** В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование включены две группы пациентов: 25 пациентов основной группы в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (за 5 дней до и в течение 14 дней после операции) в дополнение к стандартной терапии получали препарат 5-оксиметилурацил (в дозе 500 мг 3 раза/сут.), 25 пациентов контрольной группы — стандартную терапию. Группы были сопоставимые по полу, возрасту, основным клинико-функциональным характеристикам и особенностям хирургического вмешательства. У пациентов методом иммуноферментного анализа исследовали количественные показатели факторов роста ангиогенеза в периферической крови, забранной за 5 дней до и через 14 дней после операции: человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), фактор роста гепатоцитов человека (hHGF), инсулин-подобный фактор роста 1 (IGF-1) и человеческий фактор роста фибробластов, основная форма (FGF basic, bFGF).

**Результаты.** В основной группе пациентов на фоне приема 5-оксиметилурацила наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации в периферической крови следующих факторов роста по сравнению с контрольной группой: VEGF-A на 26,90% ( $p=0,0246$ ), IGF-1 на 44,89% ( $p=0,0011$ ), bFGF на 60,0% ( $p=0,0006$ ). Концентрация hHGF также оказалась выше на 19,90%, однако не достигла уровня статистической значимости ( $p=0,2836$ ).

**Заключение.** Применение представителя пиримидинов 5-оксиметилурацила в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда приводит к достоверному увеличению в периферической крови таких ангиогенных факторов роста, как сосудистый эндотелиальный фактор роста А, инсулиноподобный фактор роста 1 и основной фактор роста фибробластов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, ангиогенез, факторы роста, пиримидины.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; <sup>2</sup>ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Уфа, Россия.

Олейник Б. А.\* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-4144-3946, Плечев В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0002-6716-4048, Евдаков В. А. — г.н.с., д.м.н., профессор отдела научных основ организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-5836-4427, Ижбульдин Р. И. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0001-6216-2935, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bogdan-ufa@mail.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, 5-ОМУ — 5-оксиметилурацил, bFGF — человеческий фактор роста фибробластов, основная форма, hHGF — фактор роста гепатоцитов человека, IGF-1 — инсулин-подобный фактор роста 1, VEGF-A — человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А.

Рукопись получена 29.06.2022

Рецензия получена 29.07.2022

Принята к публикации 07.01.2023



**Для цитирования:** Олейник Б. А., Плечев В. В., Евдаков В. А., Ижбульдин Р. И., Загидуллин Н. Ш. Влияние представителя пиримидинов — 5-оксиметилурацила на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда (результаты рандомизированного исследования). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5140. doi:10.15829/1560-4071-2023-5140. EDN SNNKIQ

## Influence of 5-hydroxymethyluracil on the dynamics of angiogenic growth factors in the perioperative period of surgical myocardial revascularization: results of a randomized trial

Oleinik B. A.<sup>1</sup>, Plechev V. V.<sup>1</sup>, Evdakov V. A.<sup>2</sup>, Izhbuldin R. I.<sup>1</sup>, Zagidullin N. Sh.<sup>1</sup>

**Aim.** To evaluate the effect of 5-hydroxymethyluracil on the dynamics of angiogenic growth factors in the perioperative period of surgical myocardial revascularization.

**Material and methods.** This prospective, randomized, single-center study included two following groups: experimental group — 25 patients in the perioperative period of coronary artery bypass grafting (5 days before and 14 days after surgery) receiving 5-hydroxymethyluracil (at a dose of 500 mg 3 times a day) in addition to standard therapy; control group — 25 patients receiving standard therapy. The groups were comparable in terms of sex, age, main clinical and functional characteristics and features of surgical intervention. In patients, quantitative indicators of angiogenic growth factors in peripheral blood taken 5 days before and 14 days after surgery were studied by enzyme immunoassay: human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), human hepatocyte growth factor (hHGF), insulin-like factor growth 1 (IGF-1) and basic fibroblast growth factor (bFGF).

**Results.** In the experimental group of patients, while taking 5-hydroxymethyluracil, there was a significant increase in the peripheral blood concentration of following

growth factors compared with the control group: VEGF-A by 26,90% ( $p=0,0246$ ), IGF-1 by 44,89% ( $p=0,0011$ ), bFGF by 60,0% ( $p=0,0006$ ). The hHGF concentration also turned out to be higher by 19,90%, but did not reach the level of statistical significance ( $p=0,2836$ ).

**Conclusion.** The use of 5-hydroxymethyluracil, a representative of pyrimidines, in the perioperative period of surgical myocardial revascularization leads to a significant increase in peripheral blood of such angiogenic growth factors as VEGF-A, IGF-1, and bFGF.

**Keywords:** coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, angiogenesis, growth factors, pyrimidines.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa; <sup>2</sup>Central Research Institute for Organization and Informatics, Ufa, Russia.

Oleinik B. A.\* ORCID: 0000-0002-4144-3946, Plechev V. V. ORCID: 0000-0002-6716-4048, Evdakov V. A. ORCID: 0000-0002-5836-4427, Izhbuldin R. I. ORCID: 0000-0001-6216-2935, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

\*Corresponding author: bogdan-ufa@mail.ru

Received: 29.06.2022 Revision Received: 29.07.2022 Accepted: 07.01.2023

**For citation:** Oleinik B. A., Plechev V. V., Evdakov V. A., Izhbuldin R. I., Zagidullin N. Sh. Influence of 5-hydroxymethyluracil on the dynamics of angiogenic growth factors in the perioperative period of surgical myocardial revascularization: results of a randomized trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5140. doi:10.15829/1560-4071-2023-5140. EDN SNNKIQ

### Ключевые моменты

- Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является методом выбора при многососудистом поражении коронарного бассейна.
- Клинический эффект операции достигается не только вследствие создания обходного анастомоза, но и благодаря развитию коллатерального кровообращения, за счет высвобождения факторов, обладающих ангиогенными свойствами.
- Изучение фармакологических субстанций, способных стимулировать процесс ангиогенеза при проведении АКШ представляет значительный научно-практический интерес в части улучшения результатов операций.
- Применение представителя пиримидинов 5-оксиметилурацила в периоперационном периоде АКШ приводит к достоверному увеличению в периферической крови ангиогенных факторов роста: сосудистый эндотелиальный фактор роста А, инсулиноподобный фактор роста 1 и основной фактор роста фибробластов.

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является методом хирургической реваскуляризации миокарда, позволяющим существенно повысить выживаемость пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Согласно данным современных исследований этот результат достигается не только благодаря улучшению кровоснабжения миокарда вследствие создания обходного анастомоза, но и за счет развития коллатерального кровообращения, способного обеспечить кровоток в случае разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза шунтированной артерии [2]. Биологической основой развития коллатерального кровообращения являются артерио- и ангиогенез, а основным пусковым фактором для роста и развития новых кровеносных сосудов — ишемия миокарда. Таким образом, артериогенез и ангиогенез можно считать фундаментальными механизмами выживаемости при ИБС [3, 4]. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что реваскуляризация миокарда с помощью АКШ может вызывать само-

### Key messages

- Coronary artery bypass grafting (CABG) is the treatment of choice for multivessel coronary artery disease.
- The clinical effect of the surgery is achieved not only by bypass, but also by collateral circulation, and by the release of factors with angiogenic properties.
- The study of pharmacological substances capable of stimulating angiogenesis process in CABG is of significant research and practical interest in terms of improving the surgery results.
- Pyrimidine representative 5-hydroxymethyluracil in the perioperative period of CABG leads to a significant increase in peripheral blood of angiogenic growth factors: vascular endothelial growth factor A, insulin-like growth factor 1, and basic fibroblast growth factor.

стоятельный ангиогенетический ответ [5]. Исходя из этого, Gutterman DD, et al. [6] недавно выдвинули гипотезу, в соответствие с которой АКШ улучшает ишемическую среду миокарда, устанавливая "атеростаз" за счет эндогенного высвобождения факторов, обладающих сосудорасширяющими, противовоспалительными, антитромботическими и ангиогенетическими способностями.

В этой связи значительный научно-практический интерес представляет раскрытие механизмов, влияющих на развитие микроциркуляторного русла при проведении операций хирургической реваскуляризации миокарда, а также поиск фармакологических субстанций, способных стимулировать процесс ангио- и артериогенеза при проведении указанных операций [7].

Цель исследования: оценить влияние препарата 5-оксиметилурацил (5-ОМУ) на динамику ангиогенных факторов роста в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

### Материал и методы

В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 50 больных, которым в Республиканском кардиологическом центре (г. Уфа) проводилась хирургическая реваскуляриза-

## Дизайн исследования



Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИС — информированное согласие, ИФА — иммуноферментный анализ, 5-ОМУ — 5-оксиметилурацил.

ция миокарда. Критериями включения в исследование стали возраст от 40 лет и старше, запланированная операция АКШ, стенокардия напряжения 3-4 функционального класса по ССС. Основными критериями исключения — выраженная дисфункция клапанов на фоне ИБС, аневризма левого желудочка, острый период инфаркта миокарда (ИМ), тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка <30%), значимое атеросклеротическое поражение каротидного бассейна (стеноз >70%).

Стандартная терапия включала антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), β-блокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, периндоприл), статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) и, при необходимости, нитраты короткого и пролонгированного действия (изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат). Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом получали адекватную сахарснижающую терапию.

Рандомизация была осуществлена методом конвертов. Больные основной группы (25 человек) в дополнение к стандартной терапии за 5 дней до и в течение 14 дней после операции перорально получали препарат 5-ОМУ в дозе 500 мг 3 раза/сут. Контрольную группу составили также 25 больных, которым проводилась стандартная терапия. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Как исследователи, так и пациенты были проинформированы о назначенном лечении.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, функциональному классу стено-

кардии и недостаточности кровообращения, количеству пораженных сосудов, клинико-функциональным показателям и особенностям хирургического вмешательства (при апостериорном сравнении с использованием критерия Манна-Уитни и углового преобразования Фишера различия статистически незначимы ( $p>0,05$ )) (табл. 1).

У всех пациентов исходно (до назначения препарата) и через 2 нед. после выполнения АКШ определяли количественные значения следующих факторов роста ангиогенеза методом иммуноферментного анализа:

1. Человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) — набор Human VEGF-A BioLISA, производства компании Bender MedSystems, Австрия.

2. Фактор роста гепатоцитов человека (hHGF) — тест-система Human HGF, производства компании Biosource, Бельгия.

3. Инсулин-подобный фактор роста 1 (IGF-1) — набор OSTEIA IGF-1, производства Immunodiagnostic Systems Holdings Ltd, Великобритания.

4. Человеческий фактор роста фибробластов, основная форма (FGF basic, FGFb) — набор Human FGF basic Quantikine ELISA, R&D Systems, Inc, производства США.

Выбор анализов для исследования был продиктован результатами проведенных ранее нашей группой авторов экспериментальных исследований по изучению влияния препарата 5-ОМУ на экспрессию факторов роста на моделях хронической и острой ишемии миокарда у кроликов, в ходе которых была изучена динамика указанных факторов методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени [8].

Таблица 1

## Демографические и клиничко-функциональные характеристики исследуемых групп, Me (25%-75%)

Показатель	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=25)	Статистическая значимость различий, p
<b>Основные клиничко-демографические характеристики</b>			
Средний возраст, лет	50,37 (42,93-66,41)	55,51 (46,84-63,88)	0,63
Мужской пол, %	92	96	0,60
Функциональный класс стабильной стенокардии по CCS	3,00 (2,51-3,74)	3,34 (2,63-3,72)	0,88
Функциональный класс недостаточности кровообращения по NYHA	2,00 (1,54-2,40)	2,03 (1,66-2,22)	0,41
Давность заболевания, мес.	65,36 (55,00-72,08)	59,79 (48,84-69,82)	0,67
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Постинфарктный кардиосклероз, %	72	68	0,30
Артериальная гипертензия, %	60	64	0,29
Сахарный диабет, %	16	20	0,36
<b>Характеристики поражения коронарного бассейна</b>			
Среднее количество пораженных артерий	2,62 (2,04-3,00)	2,55 (2,00-2,90)	0,44
Поражение передней межжелудочковой артерии, %	100	100	1,0
Поражение огибающей артерии, %	80	84	0,37
Поражение правой коронарной артерии, %	84	80	0,37
<b>Особенности хирургического вмешательства</b>			
Использование ИК, %	64	64	1,0
Средняя продолжительность операции, мин	235,86 (205,65-270,24)	252,00 (210,00-291,24)	0,68
Среднее время ИК, мин	102,18 (81,65-136,00)	111,40 (76,54-128,96)	0,89
Среднее время пережатия аорты, мин	60,76 (52,62-70,44)	55,48 (49,53-68,82)	0,39

**Сокращения:** ИК — искусственное кровообращение, CCS — Canadian Cardiovascular Society (Канадское кардиологическое общество), NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Взятие венозной крови объемом 10-12 мл у пациентов проводили за 5 сут. до операции АКШ и через 14 дней после в утренние часы натощак с использованием системы Vacutainer, заполненной стабилизирующим агентом. Никаких осложнений, связанных с процедурой, не возникло. Полученные образцы крови инкубировали 5-10 мин при комнатной температуре, затем центрифугировали в течение 20 мин при 1500 g и t +40° С. Полученная плазма помещалась в микропробирки Эппендорф по 1,5 мл, после этого образцы замораживались и хранились в медицинском морозильнике при температуре -18° С.

При выборе контрольных точек для оценки биомаркеров ангиогенеза принимали во внимание время максимального воздействия препарата на обмен нуклеиновых кислот и синтез белка, который находится в диапазоне между 3 и 7 днями [9] и соответствует сроку начала приема — за 5 дней до операции. Продолжительность приема (14 дней после операции АКШ) связана с тем, что созревание примитивных кровеносных сосудов вместе со стенками и сетчатыми структурами происходит в течение 2 нед. после ишемического воздействия, следовательно, данный временной период является перспективной мишенью для терапевтического воздействия [10].

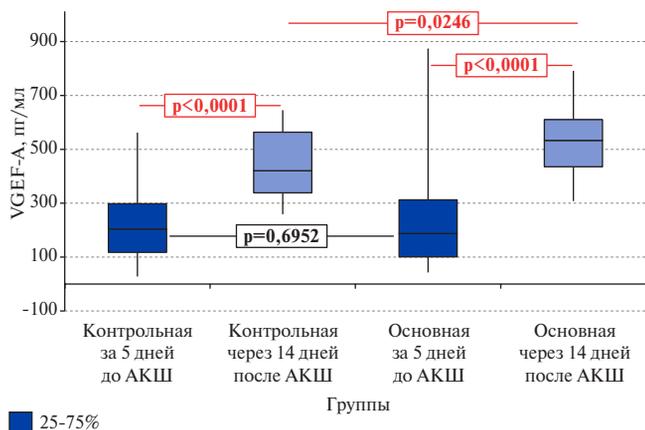
Конечные точки исследования. Основным объектом наблюдения (первичной конечной точкой) бы-

ло изменение концентрации анализируемых факторов роста в периферической крови пациентов через 2 нед. после операции.

5-ОМУ — производное пиримидинов, является "минорным" основанием, встречается в значительных количествах в транспортной РНК и ДНК, обладает выраженным иммуностимулирующим действием. В 2002г разрешено применение 5-ОМУ под торговым названием "Иммурет" (ФСП 42-0415-2777-02). Согласно инструкции по применению препарата зарегистрированными показаниями для применения являются инфекционно-воспалительные заболевания (в составе антибиотикотерапии): заболевания органов дыхания (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, абсцесс легких), хронический пиелонефрит, а также профилактика инфекционных осложнений на фоне химиотерапии хронического лимфолейкоза.

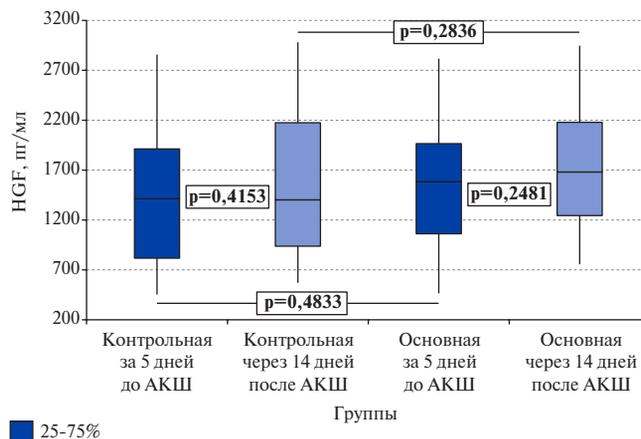
До включения в исследование у каждого пациента было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларацией о правах человека и было одобрено локальным этическим комитетом при Башкирском государственном медицинском университете.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0. Расчет



**Рис. 2.** Динамика концентрации васкуло-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) в крови пациентов Контрольной (n=25) и Основной (n=25) групп за 5 дней до и через 14 дней после проведения АКШ (Me (25%;75%), p — статистическая значимость различий, критерий Манна-Уитни).

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, VEGF-A — человеческий васкулоэндотелиальный фактор роста А.



**Рис. 3.** Динамика концентрации фактора роста гепатоцитов человека hHGF в крови пациентов Контрольной (n=25) и Основной (n=25) групп за 5 дней до и через 14 дней после проведения АКШ (Me (25%;75%), p — статистическая значимость различий, критерий Манна-Уитни).

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, hHGF — фактор роста гепатоцитов человека.

размера выборки исходил из ожидаемой частоты возникновения первичной конечной точки (p) 10%, при надежности вывода 95%,  $t=1,96$  и максимальной ошибке  $\Delta=5\%$ . Принимая во внимание, что по результатам теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка распределение признаков в группах не отвечало нормальному, для выявления статистических различий между независимыми выборками использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и угловое преобразование Фишера. Данные представляли в виде медианы Me и межквартильного интервала (25-75%). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Статистический анализ показал, что исходные значения исследуемых факторов роста периферической крови в анализируемых группах не имели значимых различий.

На следующем этапе исследования мы оценили динамику изучаемых факторов роста на фоне применения 5-ОМУ (основная группа) и без применения препарата (контрольная группа).

VEGF-A в контрольной группе пациентов продемонстрировал статистически значимый рост: медиана показателя выросла с 204,50 (117,50-297,50) до 420,63 (338,54-563,58) пг/мл — на 105,68% ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Динамика VEGF-A в основной группе пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда с одновременным назначением 5-ОМУ оказалась более впечатляющей: прирост составил 184,29% (с 187,50 (101,00-338,54) до 533,05 (435,26-612,03) пг/мл,  $p < 0,0001$ ) (рис. 2). При этом в основной группе

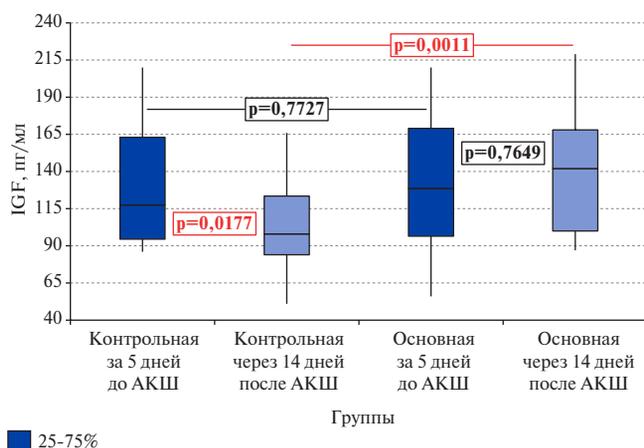
итоговый уровень VEGF-A был статистически значимо выше, чем в контрольной на 26,90% ( $p=0,0246$ ). Полученный результат, по нашему мнению, связан с совокупным благотворным влиянием на процессы ангиогенеза операции коронарного шунтирования и применения 5-ОМУ.

Концентрация фактора роста гепатоцитов человека hHGF в контрольной группе характеризовалась тенденцией к снижению (с 1413,00 (817,50-1912,00) пг/мл в дооперационном периоде до 1402,00 (937,50-2174,50) пг/мл через 2 нед. после АКШ ( $p=0,4153$ )) (рис. 3).

Динамика hHGF у пациентов основной группы, напротив, была положительной, однако не достигла уровня статистической значимости: отмечался рост медианы показателя на 6,12% с 1584,00 (1062,00-1965,00) пг/мл в дооперационном периоде до 1681,00 (1244,50-2179,00) пг/мл ( $p=0,2481$ ) через 2 нед. после АКШ. Вместе с тем различия между показателем концентрации hHGF в контрольной и основной группах через 14 дней после хирургической реваскуляризации миокарда также оказались статистически незначимыми ( $p=0,2836$ ), что говорит об ограниченном благоприятном влиянии 5-ОМУ на процессы ангиогенеза с участием пути, регулируемого каскадом hHGF.

Обсуждая динамику содержания инсулин-подобного фактора роста IGF-1, в отличие от двух предыдущих анализируемых факторов, следует обратить внимание на его статистически значимое снижение в контрольной группе с 117,50 (88,00-193,00) пг/мл в предоперационном периоде до 98,00 (75,00-143,00) пг/мл через 2 нед. после операции (на 19,89%,  $p=0,0177$ ) (рис. 4).

В этой связи интересные данные получены у пациентов основной группы, у которых на фоне при-



**Рис. 4.** Динамика концентрации инсулин-подобного фактора роста IGF-1 в крови пациентов Контрольной (n=25) и Основной (n=25) групп за 5 дней до и через 14 дней после проведения АКШ (Me (25%;75%)), p — статистическая значимость различий, критерий Манна-Уитни).

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, IGF-1 — инсулин-подобный фактор роста 1.

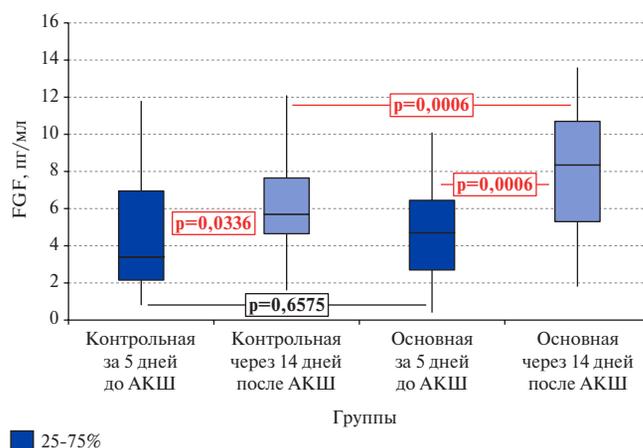
менения 5-ОМУ вместо снижения отмечалась тенденция к росту уровня инсулин-подобного фактора роста IGF-1: его медиана повысилась с 128,50 (75,00-198,00) пг/мл в предоперационном периоде до 142,00 (93,00-173,00) пг/мл на 14 сут. после АКШ, или на 10,5% ( $p=0,7649$ ). И, что особенно важно, наличие статистической значимости различий в послеоперационных уровнях IGF-1 в основной и контрольной группах — на 44,89% ( $p=0,0011$ ), свидетельствует о явных преимуществах 5-ОМУ в поддержании нормогликемии в периоперационном периоде.

Фактор роста фибробластов (FGFb) является одним из основных регуляторов процессов ангиогенеза. В наших исследованиях он демонстрирует статистически значимый рост на фоне операции АКШ в контрольной группе с 3,40 (2,15-6,95) пг/мл до 5,70 (4,65-7,65) пг/мл ( $p=0,0336$ ), или на 67,64% (рис. 5).

Динамика FGFb в основной группе (на фоне применения 5-ОМУ) показала еще более впечатляющую динамику, чем в контрольной группе — с 4,70 (2,70-6,45) пг/мл в предоперационном периоде до 8,35 (5,30-10,70) пг/мл через 14 дней после АКШ, или на 77,65% ( $p=0,0006$ ). При сравнении итоговых уровней FGFb (через 14 дней после АКШ) в контрольной и основной группах значения исследуемого фактора оказались существенно выше в основной группе (на 60%,  $p=0,0006$ ).

### Обсуждение

В связи со сформулированной в последние годы теорией хирургической коллатерализации при выполнении АКШ, вызывает научный и клинический интерес изучение производных пиримидинов в качестве проангиогенных лекарственных средств.



**Рис. 5.** Динамика концентрации фактора роста фибробластов FGFb в крови пациентов Контрольной (n=25) и Основной (n=25) групп за 5 дней до и через 14 дней после проведения АКШ (Me (25%;75%)), p — статистическая значимость различий, критерий Манна-Уитни).

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, FGFb — человеческий фактор роста фибробластов, основная форма.

Данный класс препаратов давно применяется в широкой врачебной практике в самых разных сферах из-за большого разнообразия клинических эффектов. Влияние производных пиримидина на ангиогенез также достаточно хорошо изучено в работах [11, 12], причем влияние на ангиогенез препаратов данной группы сравнимо по эффективности с введением VEGF [13].

Для 5-ОМУ, как и для всех представителей пиримидинов, присущи сразу два доказанных на данный момент механизма ангиогенного действия — антиоксидантная активность [14] и способность накапливать аденозин [15].

Влияние активных форм кислорода на постишемический ангиогенез связано с локальным подавлением ангиогенных факторов роста в ишемизированной области. Достоверно установлено, что активные формы кислорода могут ингибировать NO непосредственно и через ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота, блокируя ее действие на сосудистую систему [16], таким образом, подавление оксидантного стресса в миокарде путем применения фармакологических субстанций с антиоксидантной активностью закономерным образом приводит к стимулированию процессов ангиогенеза.

Увеличение содержания аденозина (путем нарушения его обратного захвата) вследствие применения пиримидиновых нуклеотидов, а также способность к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата связана с ингибированием фермента фосфодиэстеразы [15]. По современным данным аденозин активирует 4 различных подтипа (A1, A2A, A2B и A3) рецепторов, стимулирует капиллярообразование в ишемизированном сердце

и индуцирует выработку проангиогенных факторов [17, 18].

Наиболее впечатляющая динамика концентрации в периферической крови среди анализируемых нами факторов роста на фоне применения 5-ОМУ зафиксирована у VEGF-A, как ключевого фактора ангиогенеза в миокарде на фоне гипоксии [10]. В ряде кинических исследований показано, что повышенный уровень VEGF-A способствует пролиферации эндотелиальных клеток сосудов, улучшает проницаемость сосудов и восстанавливает целостность эндотелия и функцию сосудов, что является компенсаторным механизмом при развитии ишемии миокарда [19, 20]. Анализ баз научных источников показал, что воздействие на VEGF-A с помощью лекарственных препаратов является перспективной мишенью для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Например, гидроксисафлор желтый улучшал функцию эндотелиальных клеток-предшественников и увеличивал концентрацию VEGF-A у мышей с моделью ИМ посредством сигнального каскада HO-1/VEGF-A/SDF-1 $\alpha$ , что значимо восстанавливало сердечную дисфункцию, вызванную ишемией, и улучшало выживаемость животных [21, 22]. Экстракты *Pueraria* и *Salvia miltiorrhiza* стимулировали ангиогенез, активируя путь VEGF/VEGFR2, тем самым сохраняя миокард крыс с моделью ИМ [23], а салидрозид увеличивал экспрессию HIF-1 $\alpha$ , а затем уровень VEGF для ингибирования некроза и апоптоза кардиомиоцитов, вызванных гипоксией [24].

Вместе с тем обращает на себя внимание выраженная динамика до- и послеоперационных значений фактора роста FGFb на фоне применения 5-ОМУ, которая по уровню прироста показателей была схожа с динамикой VEGF-A, что является закономерным следствием неразрывной связи FGF-2 и VEGF-A в процессах ангиогенеза [25]. Зафиксированное в нашем исследовании снижение концентрации в периферической крови пациентов контрольной группы инсулин-подобного фактора роста IGF-1 связано с активацией катаболических процессов после хирургической реваскуляризации миокарда, причем глубина этого снижения отражает тяжесть операционной травмы и, следовательно, степень катаболизма после операции [26]. И, напротив, стабилизация указанного фактора роста в основной группе пациентов на фоне применения 5-оксиметидурацила является крайне важным для поддержания гомеостаза глюко-

зы в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда [27].

Ранее эффективность 5-ОМУ как стимулятора ангиогенеза, а также возможные механизмы действия, были экспериментально изучены В. В. Плечевым, Б. А. Олейником и Р. Ю. Рисбергом в 2012г на модели острого ИМ у кроликов. Так, в эксперименте на 112 кроликах-самцах породы шиншилла на фоне необратимой ишемии миокарда авторы продемонстрировали, что 5-ОМУ способствует достоверному увеличению уровня экспрессии гена *FGF2* на 26%, гена *HGF* на 60% и гена *VEGFa* на 131% [8], а также приводит к увеличению плотности сосудистой сети в миокарде [28] на границе ишемизированной зоны, что в целом согласуется с результатами настоящего клинического исследования и, в известной степени, позволяет предполагать наличие подобной взаимосвязи и у пациентов с ИБС на фоне периоперационного применения препарата. Вместе с тем, понимая необходимость получения не косвенных, а прямых доказательств эффективности 5-ОМУ в части стимуляции процессов ангиогенеза в миокарде, и учитывая объективные сложности выполнения гистологических исследований, связанных с необходимостью прижизненной биопсии миокарда, перспективными задачами нашей научной группы будут проведение современных неинвазивных методов визуализации, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография с Tc<sup>99</sup> [29] и позитронно-эмиссионная томография с радиотрейсерами ангиогенеза [30] у пациентов данной группы.

**Ограничения исследования.** Ограничениями данного исследования является малый объем выборки и короткий период наблюдения.

### Заключение

Применение представителя пиримидинов 5-ОМУ в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда приводит к достоверному увеличению в периферической крови ангиогенных факторов роста — сосудистого эндотелиального фактора роста А, инсулиноподобного фактора роста I и основного фактора роста фибробластов.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, et al. Overall and Cause-Specific Mortality in Randomized Clinical Trials Comparing Percutaneous Interventions With Coronary Bypass Surgery: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180:1638-46. doi:10.1001/jamainternmed.2020.4748.
- Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:964-9. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.053.
- Chang H, Li ZB, Wu JY, et al. Circ-100338 induces angiogenesis after myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging miR-200a-3p. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24:6323-32. doi:10.26355/eurrev\_202006\_21530.
- Geng T, Song ZY, Xing JX, et al. Exosome Derived from Coronary Serum of Patients with Myocardial Infarction Promotes Angiogenesis Through the miRNA-143/IGF-1R Pathway. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:2647-58. doi:10.2147/IJN.S242908.

5. Aikawa T, Naya M, Koyanagawa K, et al. Improved regional myocardial blood flow and flow reserve after coronary revascularization as assessed by serial <sup>15</sup>O-water positron emission tomography/computed tomography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21:36-46. doi:10.1093/ehjci/jez220.
6. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circulation Research*. 2016;118:157-72. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
7. Potz BA, Parulkar AB, Abid RM, et al. Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease. *Coronary Artery Disease*. 2017;28:605-13. doi:10.1097/MCA.0000000000000516.
8. Plechev VV, Oleynik BA, Risberg RYU, et al. Novel Opportunities to Stimulate Neoangiogenesis in Rabbits with Acute Myocardial Infarction. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012;7(4):54-7. (In Russ.) Плечев В. В., Олейник Б. А., Рисберг Р. Ю. и др. Новые возможности стимуляции неангиогенеза при остром инфаркте миокарда у кроликов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(4):54-7.
9. Lazareva DN, Alehin EK, Plechev VV, et al. Immureg. Ufa. 2004. p. 103. (In Russ.) Лазарева Д. Н., Алехин Е. К., Плечев В. В. и др. Иммурег. Уфа. 2004. с. 103.
10. Kobayashi K, Maeda K, Takefujii M, et al. Dynamics of angiogenesis in ischemic areas of the infarcted heart. *Scientific reports*. 2017;7:7156. doi:10.1038/s41598-017-07524-x.
11. Teuscher E, Weidlich V. Adenosine nucleotides, adenosine and adenine as angiogenesis factors. *Biomed Biochim Acta*. 1985;44(3):493-5.
12. Jafar N, Hussein A. Pyrimidine Derivatives as Promising Candidates for Potent Antiangiogenic: A silico Study. *Journal of Contemporary Medical Sciences*. 2022;7(6):353-7. doi:10.22317/jcms.v7i6.1087.
13. Satterwhite CM, Angela MF, Bradley ME. Chemotactic, mitogenic, and angiogenic actions of UTP on vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol*. 1999;276(3):1091-7. doi:10.1152/ajpheart.1999.276.3.H1091.
14. Myshkin VA, Bakirov AB, Repina EF, et al. Oxymethyluracil Antioxidant Activity. *Occupational Health and Human Ecology*. 2015;3:265-74. (In Russ.) Мышкин В. А., Бакиров А. Б., Репина Э. Ф. и др. Антиоксидантная активность оксиметилурацила. *Медицина труда и экология человека*. 2015;3:265-74.
15. Bakirova Z. A. To Issue of Mechanism of Action of Pyrimidine Derivatives. *Fundamental Sciences for Practical Healthcare: Abstracts-Ufa*. 1990:9. (In Russ.) Бакирова З. А. К вопросу о механизме действия производных пиримидина. *Фундаментальные науки-практическому здравоохранению: Тезисы докладов-Уфа*. 1990:9.
16. Piccirillo F, Carpenito M, Verolino G, et al. Changes of the coronary arteries and cardiac microvasculature with aging: Implications for translational research and clinical practice. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019;184:111-61. doi:10.1016/j.mad.2019.111161.
17. Simard T, Jung R, Labinaz A, et al. Adenosine as a Marker and Mediator of Cardiovascular Homeostasis: A Translational Perspective. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2019;19(2):109-31. doi:10.2174/1871529X18666181011103719.
18. Ludwig N, Jackson EK, Whiteside TL. Role of exosome-associated adenosine in promoting angiogenesis. *Vessel Plus*. 2020;4:8. doi:10.20517/2574-1209.2019.37.
19. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*. 2004;25:581-611. doi:10.1210/er.2003-0027.
20. Arany Z, Foo SY, Ma Y, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha. *Nature*. 2008;451:1008-12. doi:10.1038/nature06613.
21. Wei G, Yin Y, Duan J, et al. Hydroxysafflor yellow A promotes neovascularization and cardiac function recovery through HO-1/VEGF-A/SDF-1alpha cascade. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;88:409-20. doi:10.1016/j.biopha.2017.01.074.
22. Zou J, Wang N, Liu M, et al. Nucleolin mediated pro-angiogenic role of Hydroxysafflor Yellow A in ischaemic cardiac dysfunction: Post-transcriptional regulation of VEGF-A and MMP-9. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22:2692-705. doi:10.1111/jcmm.13552.
23. Zhai S, Zhang XF, Lu F, et al. Chinese medicine GeGen-DanShen extract protects from myocardial ischemic injury through promoting angiogenesis via up-regulation of VEGF/VEGFR2 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;267:113475. doi:10.1016/j.jep.2020.113475.
24. Zou J, Wang N, Liu M, et al. Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia-induced death: a HIF-1alpha-activated and VEGF-mediated pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2009;607:6-14. doi:10.1016/j.ejphar.2009.01.046.
25. Jia T, Jacquet T, Dalonneau F, et al. FGF-2 promotes angiogenesis through a SRSF1/SRSF3/SRPK1-dependent axis that controls VEGFR1 splicing in endothelial cells. *BMC Biol*. 2021;19(1):173. doi:10.1186/s12915-021-01103-3.
26. Moorthy V, Sim MA, Liu W, et al. Risk factors and impact of postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after cardiac surgery: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15911. doi:10.1097/MD.00000000000015911.
27. Redant S, De Bels D, Villet B, et al. Glucose Homeostasis during the Perioperative Period of Cardiac Surgery: A Narrative Review. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2021;5(1):536-46. doi:10.26502/fccm.92920178.
28. Oleynik BA, Plechev VV, Bayburina GA, et al. 5-Oxymethyluracil Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Atherosclerosis Model in Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79:S15. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.034.
29. Tiwari A, Elgrably B, Saar G, et al. Multi-Scale Imaging of Vascular Pathologies in Cardiovascular Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;5(8):754369. doi:10.3389/fmed.2021.754369.
30. Balogh V, MacAskill MG, Hadoko PWF, et al. Positron Emission Tomography Techniques to Measure Active Inflammation, Fibrosis and Angiogenesis: Potential for Non-invasive Imaging of Hypertensive Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:719031. doi:10.3389/fcvm.2021.719031.