



## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ VEGF НА ВЫРАБОТКУ NO

**А.А. Арустамова<sup>2</sup>**

**А.С. Белоус<sup>1</sup>, М.В. Покровский<sup>2</sup>**

**Т.Г. Покровская<sup>2</sup>**

**В.И. Якушев<sup>1</sup>, А.А. Барсук<sup>1</sup>**

**О.С. Гудырев<sup>1</sup>, М.В. Корокин<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Курский государственный  
медицинский университет*

*<sup>2</sup> Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: annu\_87\_@mail.ru*

Принципиально новые возможности патогенетического лечения в кардиологии открывает новый класс лекарственных препаратов, представленный потенцированными гомеопатическими разведениями антител. Смесь растворов гомеопатических разведений антител к фактору роста эндотелия сосудов VEGF может являться потенциальным эндотелио- и кардиопротективным средством.

Ключевые слова: потенцированные антитела, гомеопатия, эндотелий, VEGF.

Современные исследования доказали, что дисфункция эндотелия является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность. ИБС и артериальная гипертензия (АГ) являются одними из основных факторов, повышающих инвалидизацию и смертность за счёт таких осложнений, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и инсульт [1].

Эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами, который, как правило, характеризуется уменьшением выработки вазодилататоров [7].

Целью данного литературного обзора явилась оценка влияния фактора роста эндотелия сосудов VEGF на выработку NO, возможность создания нового препарата на основе потенцированных антител к VEGF.

Фактор роста васкулярного эндотелия VEGF (vascular endothelial growth factor) представляет собой гликопротеин, связывающийся только с эндотелиальными клетками и стимулирующий их пролиферацию. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) является ключевым медиатором ангиогенеза. VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток (ЭК), их предшественников и моноцитов, экспрессирующих рецепторы к нему, увеличивает сосудистую проницаемость, способствуя пропотеванию белков плазмы в околососудистое пространство, которое необходимо для миграции ЭК, индуцирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и образование NO, что способствует вазодилатации и стимулирует экспрессию протеаз, разрушающих связи между ЭК и внеклеточным матриксом, что необходимо для направленной миграции клеток [8].

Возможность неоваскуляризации ишемизированных тканей с помощью фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) доказана в многочисленных экспериментальных работах с помощью гистологических, ангиографических, радионуклидных методов на моделях ишемии миокарда и скелетных мышц у грызунов, собак, свиней и овец. Эти факторы роста использовали как в виде рекомбинантных белков, так и конструкций в плазмидном или аденовирусном векторе.

Важной составляющей механизмов действия VEGF является активация эндотелиальной NO-синтазы.

VEGF поддерживает незрелые сосуды. Незрелые кровеносные сосуды существуют преимущественно на этапе развития, а у взрослых индивидуумов — лишь в некоторых ситуациях, например, в процессе заживления ран или заболеваний, характеризующихся аномальным ангиогенезом, таких как онкологические. В отсутствие ростовых сигналов эндотелиальные клетки этих незрелых кровеносных сосудов подвергаются программированной клеточной гибели (апоптозу). VEGF препятствует апоптозу эн-



дотелиальных клеток в незрелых кровеносных сосудах, тем самым сохраняя их жизнеспособность. В отличие от этого, зрелые кровеносные сосуды, из которых сформирована сосудистая система взрослого, больше не нуждаются в VEGF для своего выживания и поэтому вряд ли будут страдать от подавления активности VEGF [5]. VEGF находится в центре внимания научных исследований в области опухолевого ангиогенеза, который крайне важен для роста опухоли за пределы 1-2 мм. Было показано, что многие опухоли экспрессируют VEGF и что он чрезвычайно важен для развития и поддержания сосудистого русла опухоли, которое, в свою очередь, способствует росту и метастазированию опухоли [6].

Антитела в сверхмалых дозах (потенцированные антитела) к эндогенному регулятору (антигену) не подавляют активность молекулы, а напротив, модифицируют ее. Этот феномен, открытый О.И. Эпштейном, М.Б. Штарком, воспроизведен в экспериментальных исследованиях, проведенных в НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН и НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН, как на молекулярном, так и на системном уровнях с рядом антител к следующим веществам: мозгоспецифическому белку S-100, морфину, NO синтетазе, ОНО альфа, гистамину, холецистокинину, гамма-интерферону и др. [3].

Междисциплинарные исследования, проводимые в течение более чем 6 лет в ряде научно-исследовательских и клинических учреждений России, позволили выявить основные механизмы, лежащие в основе биологических и клинических эффектов сверхмалых доз (СМД) антител, вводимых перорально. В частности, в присутствии антител в СМД изменяются параметры связывания *in vitro* больших доз антител с соответствующим антигеном. Антитела в СМД способны непосредственно модифицировать функциональную активность соответствующего антигена, что было показано *in vitro*. При введении в условиях патологического состояния антитела в СМД оказывают модифицирующее действие на соответствующий эндогенный регулятор, восстанавливая его активность и модулируя функционально сопряженные с ним процессы. При профилактическом введении антитела в СМД повышают резервные возможности соответствующей функциональной системы организма [2].

Использование потенцированных антител в терапевтической практике представляется крайне перспективным направлением по целому ряду причин. Во-первых, в силу того, что позволяет использовать в качестве лекарственного средства антитела к известным антигенам с хорошо изученной активностью и в значительной мере облегчает процесс фармакологического скрининга. Во-вторых, антитела к эндогенному регулятору воспроизводят его активность в позитивном, модифицированном виде, оказывая «щадящий» эффект. В-третьих, исследования показали, что антитела в сверхмалых дозах не вызывают привыкания и пристрастия [4].

Доклинические исследования также подтвердили отсутствие эмбриотоксичности, тератогенности и мутагенности у новых препаратов.

Учитывая данные экспериментальных исследований феномена модифицирующего действия антител в СМД, можно предположить, что потенцированные антитела к фактору роста эндотелия VEGF будут обладать противоишемическими и эндотелиопротективными свойствами.

Таким образом, анализ литературных данных указывает на актуальность изыскания новых, высокоэффективных эндотелиопротективных и противоишемических средств, поэтому перспективность фармакологического изучения свойств потенцированных антител к фактору роста васкулярного эндотелия очевидна. В этой связи необходимым условием является разработка комплекса методических подходов для объективной оценки фармакологической коррекции дисфункции эндотелия.

Исследуемые потенцированные гомеопатические разведения антител к VEGF будут предоставлены научно-производственной фирмой «Материя Медика Холдинг» с целью изучения их эндотелиопротективного и противоишемического действия. Данное исследование является фрагментом комплексных работ, проводимых в лаборатории кардиофармакологии Курского государственного медицинского университета под руководством профессора М.В. Покровского в области экспериментального обоснования принципов фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.



### Литература

1. Бокарев, И. Н. Артериальная гипертония – болезнь или фактор риска? / И.Н. Бокарев // Клинич. медицина. – 2004. – №9. – С. 69-71.
2. Эпштейн, О. И. Сверхмалые дозы антител: закономерности действия in vitro при бипатическом введении на модели длительной посттетанической потенциации / О.И. Эпштейн, Н.А. Береговой, Т. М. Панкова и др. // Бюл. exper. биол. медицины. – 2003. – Прил. 1. – С. 20-23.
3. Эпштейн, О. И. Нейрофизиологические механизмы фармакологических эффектов потенцированных («гомеопатизированных») антител к мозгоспецифическому белку S-100: автореф. дис.... канд. мед. наук / О.И. Эпштейн. – Томск, 1999. – С. 24.
4. Эпштейн, О. И. Влияние потенцированной формы антител к мозгоспецифическому белку S-100 на интеративную деятельность мозга / О.И.Эпштейн, Т.М.Воробьева, О.Г. Берченко и др.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 5, – С. 547-549.
5. Ferrara, N. Role of VEGF in the regulation of angiogenesis / N. Ferrara // *Kidney Int.* – 1999. – Vol.56 (794). – 814 p.
6. Nagy, J. A. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis/ J.A. Nagy // *J Exp Med.* – 2002. – Vol. 196 (1497). – P. 506.
7. Luscher, T. F. Vascular protection: current possibilities and future perspectives / T.F. Luscher // *Int. J. Clin. Pract.* – 2001. – Vol. 117. – pp. 3-6.
8. Schmieder, R. E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? / R.E. Schmieder // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24, N2. – pp. 31-35.

## THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR VEGF ON NO OUTPUT

**A.A. Arustamova<sup>2</sup>**

**A.S. Belous<sup>1</sup>, M.V. Pokrovsky<sup>2</sup>**

**T.G. Pokrovskaya<sup>2</sup>**

**V.I. Yakushev<sup>1</sup>, A.A. Barsuk<sup>1</sup>**

**O.S. Gudyrev<sup>1</sup>, M.V. Korokin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>2</sup> *Belgorod National Research University*

*e-mail: anny\_87\_@mail.ru*

Essentially new possibilities of pathogenetic treatment in cardiology are opened by the new class of medical products presented by minute doses of antibodies. The mix of solutions of homeopathic cultivations of antibodies to the vascular endothelial growth factor (VEGF) can be potential endothelium – and cardioprotection mean.

Key words: minute doses of antibodies, homeopathy, endothelium, VEGF.