



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-118-128

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ АНГИОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Б.А. Олейник¹, В.В. Плечев¹, В.И. Стародубов², В.А. Евдаков², Р.И. Ижбульдин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Добролюбова, 11, Москва, Российская Федерация, 127254

Основные положения

- В обзоре систематизированы результаты экспериментальных и клинических исследований по влиянию аортокоронарного шунтирования на процессы ангиогенеза и перспективы применения производных пиримидинов в терапевтическом ангиогенезе.

Резюме

Аортокоронарное шунтирование выступает методом выбора при многососудистом поражении коронарного бассейна. Вместе с тем клиническая эффективность операции с течением времени снижается из-за прогрессирования атеросклероза в шунтах и нативных коронарных артериях. В этой связи представляют значительный научно-практический интерес раскрытие механизмов, влияющих на развитие микроциркуляторного русла при хирургической реваскуляризации миокарда, а также поиск фармакологических субстанций, способных стимулировать процесс ангиогенеза при проведении указанных операций с целью улучшения их непосредственных и отдаленных результатов. Статья представляет собой обзор экспериментальных и клинических исследований по влиянию аортокоронарного шунтирования на процессы ангиогенеза. Также в обзоре освещена роль производных пиримидинов в терапевтическом ангиогенезе при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова Аортокоронарное шунтирование • Терапевтический ангиогенез • Пиримидины

Поступила в редакцию: 19.12.2022; поступила после доработки: 14.01.2023; принята к печати: 06.03.2023

THERAPEUTIC ANGIOGENESIS AS AN ADVANCED DIRECTION FOR POTENTIATING THE ANGIOGENIC EFFECT OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

B.A. Oleynik¹, V.V. Plechev¹, V.I. Starodobov², V.A. Evdakov², R.I. Izhbuldin¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Educational "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Lenina St., Ufa, Russian Federation, 450008; ² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, 11, Dobrolyubova St., Moscow, Russian Federation, 127254

Highlights

- This review systematizes the results of experimental and clinical studies on the impact of coronary artery bypass grafting on angiogenesis and potential use of pyrimidine derivatives for therapeutic angiogenesis.

Abstract

Coronary artery bypass grafting is the preferred treatment modality for multivessel coronary artery disease. However, the clinical efficacy of the procedure decreases over time due to the progression of atherosclerosis in the bypass grafts and native coronary arteries. In this regard, it is of great scientific and practical interest to disclose

Для корреспонденции: Богдан Александрович Олейник, bogdan-ufa@mail.ru; адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008

Corresponding author: Bogdan A. Oleynik, bogdan-ufa@mail.ru; address: 3, Lenina St., Ufa, Russian Federation, 450008

the mechanisms affecting the development of the microvasculature during myocardial surgical revascularization, as well as the search for pharmacological substances capable of stimulating the process of angiogenesis during these surgeries to improve short and long-term outcomes. The article presents a review of experimental and clinical studies on the effect of coronary artery bypass surgery on angiogenesis and highlights the place of pyrimidine derivatives in therapeutic angiogenesis in coronary artery disease.

Keywords Coronary artery bypass grafting • Therapeutic angiogenesis • Pyrimidines

Received: 19.12.2022; received in revised form: 14.01.2023; accepted: 06.03.2023

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование	ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
ИМ – инфаркт миокарда	5-ОМУ – 5-оксиметилурацил

Введение

Аортокоронарное шунтирование (АКШ), как метод хирургической реваскуляризации миокарда, связано с улучшением выживаемости пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Согласно современным исследованиям, данное воздействие обусловлено улучшением кровоснабжения миокарда не только за счет создания обходного анастомоза, но и благодаря развитию коллатерального кровообращения, которое способно обеспечить кровоток в случае разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза шунтированной артерии [2]. Вместе с тем до настоящего времени достоверно не известны точные биологические механизмы, лежащие в основе всех клинических эффектов АКШ. В этой связи интересны данные, представленные в работах [3, 4], согласно которым окклюзия венозных и артериальных (кроме левой внутренней грудной артерии (ЛВГА)) кондуитов не связана с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и других неблагоприятных исходов хирургической реваскуляризации миокарда. Возможным механизмом обеспечения коронарного кровотока в указанных случаях является коллатеральное кровообращение, и наличие развитых коллатералей – один из предикторов выживаемости пациентов с ИБС [5]. Биологической основой развития коллатерального кровообращения выступают артерио- и ангиогенез. При этом основным фактором роста и развития новых кровеносных сосудов в сердце служит ишемия миокарда, а артерио- и ангиогенез можно считать фундаментальными механизмами выживаемости при ИБС [6].

В этой связи представляет значительный научно-практический интерес раскрытие механизмов, влияющих на развитие микроциркуляторного русла при АКШ, а также поиск фармакологических

субстанций, способных стимулировать процесс ангио- и артериогенеза при проведении указанных операций с целью улучшения их непосредственных и отдаленных результатов [7].

Аортокоронарное шунтирование как триггер ангиогенеза

Ишемию и ишемию/реперфузию считают основными триггерами ангиогенеза [8]. Вместе с тем в ряде исследований показано, что реваскуляризация миокарда с помощью АКШ или чрескожного коронарного вмешательства может вызывать самостоятельный ангиогенетический ответ.

Например, в клиническом исследовании с использованием 15O-водной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии продемонстрировано увеличение количественного регионарного кровотока миокарда через 6 мес. после АКШ или чрескожного коронарного вмешательства только в коронарных бассейнах, подвергшихся реваскуляризации [9]. С учетом анализируемых сроков и специфики данной методики микрососудистой тканевой перфузии эти результаты наводят на мысль о развитии неоангиогенетического процесса. Современные методы позитронно-эмиссионной томографии позволяют исследовать ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса [10]. 18F-флуциклатид является селективным интегрин-радиотрейсером, оцениваемым в ранних клинических исследованиях. Его поглощение усиливается в ишемизированной области миокарда с улучшением репарации, что потенциально предсказывает области восстановления после ИМ [11]. Другие радиотрейсеры ангиогенеза, находящиеся в настоящее время в доклинической оценке, включают 18F-galacto-RGD, 68Ga-NODAGA-RGD, 68Ga-TRAP (RGD) и 64Cu-NOTA-TRC. Эти маркеры позволяют визуализиро-

вать новообразованные сосуды и механизмы репарации, связанные с ангиогенезом, однако требуют клинического подтверждения [10].

Результаты исследований с инфракрасной флуоресценцией во время АКШ без использования искусственного кровообращения у более чем 1 000 пациентов показали образование коллатералей в реваскуляризованном миокарде, а также значительное увеличение регионарной перфузии вскоре после маммарокоронарного анастомоза с использованием ЛВГА [12]. Считается, что этот феномен первоначально вызывают эндотелиальная дисфункция и перфузионный статус миокарда [13], но впоследствии его поддерживает высвобождение эндогенных сосудорасширяющих факторов, особенно ЛВГА, таких как NO, PGI₂ и эпоксийкозатриеновые кислоты, которые лежат в основе ангиогенеза [14, 15].

Таким образом, гемодинамические и метаболические изменения в коронарных артериях шунтированной области могут приводить к стимуляции образования коллатералей через артерио- и ангиогенез [14].

Интересно, что медиаторы, первоначально высвобождаемые ЛВГА для поддержания вазодилатации, также обладают сильным ангиогенетическим действием на клеточном уровне [16]. Таким образом, если на макроскопическом уровне ЛВГА индуцирует реперфузию, открывая существующие коллатерали (т. е. ангиогенез), в то же время происходит каскад биологических сигналов, который со временем стимулирует перфузию на микроскопическом уровне, т. е. ангиогенез [4]. Y. Wang и соавт. показали, что при АКШ повышение экспрессии генов VEGF-A и VEGF-C в биоптатах миокарда человека, взятых из областей миокарда с хронической ишемией, происходит только через 30 мин после реперфузии [17].

Результаты других исследований указывали на повышение уровня циркулирующего VEGF выполнения АКШ [18], в то же время снижение высвобождения sFlt-1, растворимой формы рецептора VEGFR, коррелировало со специфическими послеоперационными сердечно-сосудистыми и тромботическими осложнениями АКШ [19].

В целом, опираясь на ряд исследовательских работ, можно сформулировать, что реваскуляризация миокарда с помощью АКШ вызывает сильную биологическую сигнализацию в миокарде [12]. Исходя из этого D. Gutterman и соавт. [15] и T.V. Ferguson и коллеги [12] недавно выдвинули гипотезу, в соответствии с которой АКШ улучшает ишемическую среду миокарда, устанавливая «атеростаз» за счет эндогенного высвобождения факторов, обладающих сосудорасширяющим, противовоспалительным, антитромботическим и ангиогенетическим действием.

Ряд авторов показали, что артериальные и в меньшей степени венозные трансплантаты высвобождают повышенные уровни NO – мощного три-

ггера ангиогенеза. Интрамиокардиальное высвобождение NO из ЛВГА продемонстрировано и предложено в качестве дополнительного ангиогенетического триггера, обеспечивающего непрерывный вазодилатирующий ответ и защищающего дистальное коронарное русло от атеросклероза [20]. Идея паракринного высвобождения NO подтверждена исследованием, в котором авторы произвели забор крови из большой вены сердца в бассейне анастомоза ЛВГА передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и опередили повышенные уровни эндотелиального NO после операции. Интересно, что они объединили эти результаты с последующими ангиографическими исследованиями, не показавшими прогрессирования атеросклероза в нативных коронарных артериях в бассейне анастомоза ЛВГА-ПМЖА, и выдвинули гипотезу, согласно которой с учетом сосудорасширяющих и антиатерогенных свойств NO мог влиять на местную биохимическую среду и обеспечивать стабилизацию коронарного русла [20]. Более того, сделано предположение о том, что высвобождение NO из трансплантатов ЛВГА защищает шунтированный сосуд от развития атеросклероза [21]. При анализе различных кондуитов, используемых при АКШ, базальные уровни NO, продукция NO в ответ на цитокины и eNOS-экспрессия как в эндотелии, так и в гладкомышечных клетках сосудов выше в артериальных трансплантатах, чем в венозных [22].

Помимо NO сообщения о фундаментальных научных исследованиях указывают на то, что эндотелий артериальных трансплантатов может высвобождать цитокины и другие биологические медиаторы, оказывающие противовоспалительное и антитромботическое действие [23]. В частности, результаты исследований ЛВГА неоднократно свидетельствовали о наличии ряда других биоактивных молекул, оказывающих значительное влияние на эндотелиальную и сердечную функцию [4]. Так, обнаружено, что экспрессия VEGF-C в трансплантатах ЛВГА выше, чем в венозных трансплантатах [24]. Современный структурно-белковый анализ ткани ЛВГА показал специфическую экспрессию белков, участвующих в ангиогенезе, миграции гладкомышечных клеток сосудов, составе внеклеточного матрикса, коагуляции и других важных клеточных реакциях [25]. Исходя из этого выдвинута гипотеза, в соответствии с которой трансплантат ЛВГА может функционировать как устройство доставки лекарств [17] посредством паракринного высвобождения факторов роста, диффундирующих из шунтированной области в миокард. Кроме того, новые данные о роли периваскулярного жира ЛВГА в гомеостазе коронарного бассейна и прогрессировании атеросклероза еще больше усиливают его благотворную роль в физиологии АКШ [26].

Таким образом, на основании анализа имеющихся

ся в настоящее время исследований можно сделать заключение, что АКШ стимулирует гемодинамические и метаболические триггеры артерио- и ангиогенеза. Действительно, снижение перфузионного давления, эндотелиальная дисфункция и реперфузия, происходящие на уровне анастомоза трансплантата, воспроизводят условия, которые, как известно, стимулируют образование коллатералей через ангиогенез [27]. В то же время в клинических исследованиях показано, что АКШ способствует неангиогенезу [9]. Экспериментальные данные продемонстрировали, что АКШ индуцирует сходные биологические медиаторы, обнаруженные в ангиогенезе и ишемии/реперфузии. В частности, обнаружено, что трансплантат ЛВГА секретирует несколько из этих молекул, способствуя естественному ангиогенетическому процессу и улучшая функцию миокарда. Несмотря на отсутствие клинических исследований, посвященных изучению роли процедур реваскуляризации миокарда в ангиогенезе, косвенные клинические данные подтверждают ангиогенетические свойства ЛВГА. В ранних исследованиях сообщалось о наблюдении коллатеральных связей между ЛВГА и коронарным руслом (через перикардиофреническую ветвь ЛВГА) [28] и генерации коллатерального кровообращения ЛВГА-ПМЖА после окклюзии ЛВГА [29]. В относительно недавнем открытом клиническом исследовании M. Stoller и коллеги выявили, что окклюзия правой ВГА внутривенным устройством приводит к увеличению индекса коллатерального кровотока в ипсилатеральном коллатеральном кровообращении и увеличению фракционного резерва кровотока правой коронарной артерии с уменьшающим ишемию эффектом. У пациентов наблюдалась тенденция к уменьшению числа случаев стенокардии через 6 нед. наблюдения по сравнению с исходным уровнем [30]. Так, можно предположить, что ангиогенез возникает не только как прямое следствие ишемического повреждения, но и индуцируется самим процессом реваскуляризации, не завися от ишемического события.

Таким образом, реваскуляризацию миокарда можно считать независимым триггером ангио- и артериогенеза. Эту идею, во-первых, подтверждает тот факт, что биологический каскад и молекулярные соединения, участвующие в физиологическом ангиогенетическом ответе при ИМ, также задействованы в коронарной реваскуляризации. Во-вторых, именно благодаря наблюдению этот эффект не зависит от лежащих в основе острых сопутствующих ишемических состояний. Действительно, в рутинной клинической практике большинство хирургических реваскуляризирующих вмешательств проводят вне острой фазы – у пациентов с хронической стабильной стенокардией или хроническими тотальными окклюзиями, при кото-

рых потенциальное влияние физиологического ангиогенеза, индуцированного ишемией, может быть значительно снижено. Тот факт, что в исследовании биоптатов миокарда, взятых во время АКШ у больных хронической ишемией, экспрессия ангиогенетических генов до операции не отличалась от здорового неишемического миокарда, еще больше подтверждает эту концепцию [17]. Данное открытие может свидетельствовать о том, что биологические реакции после реваскуляризации при хронических состояниях, по крайней мере частично, обусловлены эффектом самой процедуры. Важно отметить, что Y. Wang и коллегами в ранее упомянутом исследовании обнаружена повышенная регуляция генов VEGF-A и VEGF-C в биоптатах миокарда человека, взятых только через 30 мин после АКШ [17], что указывает на ангиогенетический ответ, вызванный связанной с АКШ реперфузией. Обнаружение повышенной экспрессии VEGF и ангиогенетических молекул в ЛВГА еще больше подтверждает эту идею [20, 22].

Кроме того, такие проангиогенетические медиаторы, как VEGF и NO, также играют ведущую роль в событиях ишемии/реперфузии [31, 32]. Это может свидетельствовать о том, что коронарная реваскуляризация может эмулировать фазу реперфузии с биологической точки зрения. Это сходство объясняет, почему два явно противоположных триггера, то есть ишемия и реваскуляризация, могут привести к одному и тому же биологическому эффекту. В отличие от ишемии/реперфузии, которая зачастую связана с повреждением миокарда, АКШ-ассоциированная реперфузия не приводит к повреждению. Вероятно, хронические ишемические состояния, при которых, как правило, выполняют АКШ, обеспечивают прекондиционированную среду, благодаря чему реперфузия не имеет значимого негативного эффекта. Однако для подтверждения этой гипотезы требуется больше доказательств.

Из предыдущего обсуждения следует, что коронарная реваскуляризация с биологической точки зрения представляет собой нечто большее, чем «сантехническая работа». После шунтирования происходит каскад молекулярных явлений со значительной диффузией проангиогенетических сигналов. Можно предположить, что значительное количество факторов роста высвобождается локально на уровне анастомоза трансплантата, как и при ишемическом событии. Это позволяет на начальных этапах индуцировать артериогенез, а затем процесс неоваскуляризации с развитием микрососудистой сети капилляров, что способствует восстановлению функции миокарда. Со временем этот механизм гипотетически создаст микрососудистую сеть, защищающую от дальнейших ишемических событий, даже если графт закроется. Кроме того, известно, что бассейн ПМЖА обеспечивает колла-

тералиями другие коронарные бассейны, и функционирующий анастомоз ЛВГА-ПМЖА может снабжать не только переднюю стенку левого желудочка, но и другие области через коллатерали [33].

Пиримидины – перспективное направление в терапевтическом ангиогенезе при ишемической болезни сердца

Базовые знания о механизмах ангиогенеза при реваскуляризации миокарда должны служить основой для экспериментальных методов лечения, направленных на усиление эффекта коллатерализации для улучшения клинических исходов операции. Белковая терапия, генная терапия, терапия стволовыми клетками и везикулярная терапия представляются многообещающими возможностями для стимуляции ангиогенеза, эффективность которых необходимо подтвердить или опровергнуть в ближайшие годы [34, 35]. Вместе с тем применение ряда перспективных инструментов стимуляции ангиогенеза, в частности VEGF, доставляемого с помощью рекомбинантных белков, вирусных векторов или клеток, продемонстрировало многообещающие результаты в доклинических исследованиях и небольших клинических испытаниях, но имело ограниченный успех в крупномасштабных клинических испытаниях из-за нестабильности белка и ограниченной эффективности систем доставки, предполагаемых в качестве причин неудачи [36].

В этой связи в настоящее время особенно актуальны альтернативные проангиогенные методы лечения, и некоторые клинически одобренные препараты рассматривают как потенциальные терапевтические агенты для воздействия на процессы ангиогенеза при ишемии миокарда. Так, медикаментозная терапия, проводимая в настоящее время пациентам с ИБС, как известно, направлена на ремоделирование желудочков и профилактику атеротромбоза, вместе с тем известное ангиогенетическое действие используемых препаратов, способствуя выживаемости, добавляет путаницы в понимание этих механизмов и их влияния на исходы. В настоящее время описано воздействие на ангиогенез ряда клинически применяемых препаратов, включенных в протоколы оптимальной медикаментозной терапии при ИБС, таких как антиагреганты, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [37, 38]. В этой связи следует тщательно рассмотреть ангиогенный результат фармакологического лечения на молекулярном уровне и предположить синергический биологический эффект АКШ и медикаментозной терапии.

В связи с обозначенными выше соображениями вызывает научный и клинический интерес изучение производных пиримидинов в качестве проангиогенных лекарственных средств. Данный класс препаратов давно применяют в широкой лечеб-

ной практике в самых разных сферах из-за большого разнообразия клинического действия. Впервые предположения о наличии у пиримидиновых и пуриновых оснований способности к индукции ангиогенеза высказано в работе E. Teuscher и V. Weidlich [39] в 1985 г. Однако первое экспериментально подтвержденное сообщение о наличии у пиримидиновых нуклеотидов способности оказывать благоприятное влияние на процессы ангиогенеза опубликовано С.М. Satterwhite в 1999 г. В эксперименте на куриных хориоаллантоисных мембранах авторам удалось доказать, что обработка уридинтрифосфатом приводила к статистически значимому увеличению васкуляризации по сравнению с контролем, причем результат был сопоставим по эффективности с VEGF [40]. Авторы предположили, что ангиогенный эффект уридинтрифосфата может быть связан с высвобождением из эндотелиальных клеток NO и простаглицлина. С учетом данных современных исследований ангиогенный эффект пиримидинов можно объяснить сразу двумя точками приложения. Первой точкой приложения является способность препаратов данной группы накапливать аденозин. 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 [41]. Ангиогенный эффект аденозина известен с конца 1950-х гг. и связан со стимуляцией рецепторов A1- и A2-подтипов, что вызывает не только вазодилатацию, но также приводит к высвобождению VEGF, или информационной РНК, индуцирующей ангиогенез [42]. По современным данным, аденозин активирует четыре подтипа рецепторов (A1, A2A, A2B и A3) [43], стимулирует капиллярообразование в ишемизированном сердце и индуцирует выработку проангиогенных факторов [44]. В исследовании под руководством I. Ernens [45] показано, что аденозин усиливает высвобождение тромбоспондина-1, мощного химиотерапевтического фактора, способного индуцировать выработку нескольких проангиогенных молекул. Хроническое введение аденозина увеличивало активность тромбоспондина-1 и количество сосудов не только в зоне поражения, но и в пограничной зоне на мышинной модели, в то время как специфические антитела против тромбоспондина-1 ингибировали прорастание микрососудов и образование новой сосудистой сети.

Второй точкой приложения пиримидинов в отношении влияния на ангиогенез следует считать их антиоксидантную активность. Влияние активных форм кислорода (ROS) на постишемический ангиогенез является сложным и связано с локальной экспрессией ангиогенных факторов роста в ишемизированной области. Достоверно установлено,

что активные формы кислорода могут ингибировать NO непосредственно через ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота, блокируя ее действие на сосудистую систему [46]. В модели постишемической реперфузии инактивация активных форм кислорода восстанавливала уровень VEGF и неоваскуляризацию у диабетических мышей [47]. Аналогичным образом ROS-сигнализация, по-видимому, участвует в нарушении ангиогенеза, связанного с гиперхолестеринемией и восстановлении постишемического кровотока [48]. Исследования на животных показали, что инактивация антиоксидантных молекул, включая субъединицу-модификатор глутаматцистеинлигазы и супероксиддисмутазу, усугубляет ишемическое реперфузионное повреждение [49]. Продемонстрировано, что митохондриальный фермент альдегиддегидрогеназа 2, обычно участвующий в детоксикации альдегида, регулирует ангиогенез через HIF1/VEGF-зависимые пути, а животные с дефицитом альдегиддегидрогеназы 2 не способны развивать эффективное коллатеральное коронарное кровообращение в ишемизированной области [50]. К производным пиримидинов относится целый ряд препаратов, применяемых в широкой клинической практике в качестве антиоксидантов: рибофлавин, тиамин, пиразолопиримидин, триазолопиримидины. Вместе с тем лишь немногие антиоксиданты с пиримидиновым ядром используют в клинической практике из-за их токсического действия [51].

Одним из производных пиримидинов с ярко выраженными антиоксидантными свойствами является 5-оксиметилурацил (5-ОМУ). 5-оксиметилурацил впервые синтезирован Р.С. Карлинской в лаборатории Н.В. Хромова-Борисова, а позднее ресинтезирован по оригинальной технологии В.П. Кривоноговым под руководством Г.А. Толстикова в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН. Исследование механизма действия и фармакологических свойств препарата проведено на кафедре Башкирского государственного медицинского института с 1962 г. под руководством Д.Н. Лазаревой, Е.К. Алехина, В.В. Плечева [52]. Авторами продемонстрирована высокая активность 5-ОМУ как антиоксиданта. По механизму действия препарат относится к антиоксидантам прямого действия, т. е. воздействует как *in vivo*, так и *in vitro*. Проведенные исследования показали высокую антирадикальную активность препарата за счет ингибирования свободнорадикального окисления посредством взаимодействия с перикисными радикалами. 5-оксиметилурацил снижает интенсивность «быстрой вспышки» в системе Fe²⁺ – индуцированного окисления перекиси водорода. Препарат уменьшает светосумму свечения и количество малонового диальдегида сыворотки и гомогената печени, причем его эффект более выражен, чем у метилурацила и цистамина [53]. Экспериментально

доказано, что 5-ОМУ является непосредственным перехватчиком супероксидного антирадикала и нормализует активность мембраносвязанных ферментов. Так, по данным В.А. Мышкина, 5-ОМУ не только ингибирует свободнорадикальное окисление, но и усиливает активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы) [53]. Фармакологическое действие препарата в части регуляции процессов ангиогенеза реализовано через влияние на обмен аденозина [54] – субстанции с доказанным ангиогенным потенциалом [55]. Этим механизмом также обусловлена способность оксиметилурацила вызывать умеренную периферическую вазодилатацию и увеличивать объемную скорость коронарного кровотока [54]. Впервые 5-ОМУ при выполнении хирургической реваскуляризации миокарда больным ИБС применен В.В. Плечевым и Б.А. Олейником в 2006 г. Исследователи продемонстрировали улучшение структурно-функциональных показателей центральной гемодинамики и качества жизни пациентов на фоне приема препарата в предоперационном периоде АКШ, а также снижение частоты послеоперационных осложнений: острого ИМ, острой сердечной недостаточности и послеоперационного перикардита [55]. Авторы предположили, что полученные данные об эффективности препарата связаны с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами 5-ОМУ. Впервые эффективность 5-ОМУ как стимулятора ангиогенеза, а также возможные механизмы его действия изучены В.В. Плечевым, Б.А. Олейником и Р.Ю. Рисбергом в 2012 г. на модели острого ИМ и хронической ишемии миокарда у кроликов [56]. 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% [56]. В другом исследовании этой же научной группы обнаружено, что 5-ОМУ приводит к значимому увеличению плотности сосудистой сети в пограничной с очагом постинфарктного кардиосклероза зоне на 91% и препятствует ремоделированию левого желудочка на фоне модели постинфарктного кардиосклероза у кроликов (индекс дилатации левого желудочка в основной группе был на 17,2% ниже, чем в контрольной) [57].

В этой связи с учетом результатов экспериментальных исследований, показавших выраженный ангиогенный эффект препарата группы пиримидинов – 5-оксиметилурацила, а также многолетнего успешного опыта клинического применения препарата у пациентов с ИБС, в том числе в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда, представляется актуальным и перспективным проведение клинических исследований по изучению влияния производных пиримидинов на ангиогенез у больных ИБС.

Заключение

В настоящем обзоре обобщены современные знания об ангио- и артериогенезе при хирургической реваскуляризации миокарда. Значительное количество доклинических исследований вместе с косвенными клиническими данными свидетельствуют о том, что реваскуляризация миокарда может быть независимым триггером ангио- или артериогенеза в условиях хронической ишемии. Локальное высвобождение нескольких молекулярных медиаторов после АКШ может потенцировать уже существующие коллатерали или индуцировать артериогенный и ангиогенетический процесс *de novo*, что может объяснить благотворный эффект недавно теоретизированной концепции хирургической коллатерализации. Подтверждающие клинические исследования необходимы для четкого понимания процессов, вовлеченных в ангиогенез после реваскуляризации миокарда, и его потенциального

влияния на клинические исходы. Отдельный научно-практический интерес представляет изучение влияния препаратов с известными ангиогенными свойствами, например производных пиримидина, как перспективного направления в улучшении непосредственных и отдаленных результатов АКШ.

Конфликт интересов

Б.А. Олейник заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Плечев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Стародубов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Евдаков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.И. Избульдин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Олейник Богдан Александрович, кандидат медицинских наук доцент кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4144-3946

Плечев Владимир Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6716-4048

Стародубов Владимир Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор научный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0000-1110

Евдаков Валерьян Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5836-4427

Избульдин Рамиль Ильдусович, доктор медицинских наук профессор кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6216-2935

Вклад авторов в статью

ОБА – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Oleynik Bogdan A., PhD, Associate Professor of the Department of Advanced Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4144-3946

Plechev Vladimir V., PhD, Professor, Head of the Department of Advanced Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6716-4048

Starodobov Vladimir I., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0000-1110

Evdakov Valerian A., PhD, Professor Chief Researcher at the Department of Scientific Foundations of Healthcare Organization, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5836-4427

Izbuldin Ramil I., PhD, Professor of the Department of Advanced Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6216-2935

Author Contribution Statement

OBA – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ПВВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СВИ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕВА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИПИ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

PVV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SVI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

EVA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

IRI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gaudino M., Hameed I., Farkouh M. E., Rahouma M., Naik A., Robinson N.B., Ruan Y., Demetres M., Biondi-Zoccai G., Angiolillo D.J., Bagiella E., Charlson M.E., Benedetto U., Ruel M., Taggart D.P., Girardi L.N., Bhatt D.L., Fremes S.E. Overall and Cause-Specific Mortality in Randomized Clinical Trials Comparing Percutaneous Interventions With Coronary Bypass Surgery: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180:1638–1646. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4748.
- Doenst T., Haverich A., Serruys P., Bonow R.O., Kappetein P., Falk V., Velazquez E., Diegeler A., Sigusch H. 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
- Glineur D., Rahouma M., Grau J.B., Etienne P.Y., Fortier J.H., Papadatos S., Laruelle C., Pieters D., El Houry E., Gaudino M. FFR Cutoff by Arterial Graft Configuration and Location. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(1):143–4. doi: 10.1016/j.jcin.2019.08.013
- Spadaccio C., Antoniades C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M.F.L. Preventing treatment failures in coronary artery disease: What can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovascular Research*. 2020; 116(3): 505–519. doi: 10.1093/cvr/cvz214
- Allahwala U.K., Khachigian L.M., Nour D., Ridiandres A., Billah M., Ward M., Weaver J., Bhindi R. Recruitment and maturation of the coronary collateral circulation: Current understanding and perspectives in arteriogenesis. *Microvascular Research*. 2020;132:104058. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104058
- Schaper W., Scholz D. Factors Regulating Arteriogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(7):1143–51. doi: 10.1161/01.atv.0000069625.11230.96
- Potz B. A., Parulkar A. B., Abid R. M., Sodha N.R., Sellke F.W. Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease. *Coronary Artery Disease*. 2017;28:605–613. doi: 10.1097/MCA.0000000000000516.
- Silvestre J-S., Smadja D.M., Lévy B.I. Postischemic Revascularization: From Cellular and Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1743–802. doi: 10.1152/physrev.00006.2013
- Aikawa T., Naya M., Koyanagawa K., Manabe O., Obara M., Magota K., Oyama-Manabe N., Tamaki N., Anzai T. Improved regional myocardial blood flow and flow reserve after coronary revascularization as assessed by serial 15O-water positron emission tomography/computed tomography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21:36–46. doi: 10.1093/ehjci/jez220.
- Balogh V., MacAskill M.G., Hadoke P.W.F., Gray G.A., Tavares A.A.S. Positron Emission Tomography Techniques to Measure Active Inflammation, Fibrosis and Angiogenesis: Potential for Non-invasive Imaging of Hypertensive Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:719031. doi: 10.3389/fcvm.2021.719031
- Jenkins W.S.A., Vesey A.T., Stirrat C., Connell M., Lucatelli C., Neale A., Moles C., Vickers A., Fletcher A., Pawade T., Wilson I., Rudd J.H., van Beek E.J., Mirsadraee S., Dweck M.R., Newby D.E. Cardiac $\alpha V\beta 3$ integrin expression following acute myocardial infarction in humans. *Heart*. 2016;103(8):607–15. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310115
- Ferguson, T. B. Physiology of in-situ arterial revascularization in coronary artery bypass grafting: Preoperative, intraoperative and postoperative factors and influences. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(11):623–637. doi: 10.4330/wjc.v8.i11.623
- Shimizu T., Ito S., Kikuchi Y., Misaka M., Hirayama T., Ishimaru S., Yamashina A. Arterial conduit shear stress following bypass grafting for intermediate coronary artery stenosis: a comparative study with saphenous vein grafts. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;25(4):578–84. doi: 10.1016/j.ejcts.2003.12.039
- Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008;6(1):16–26. doi: 10.1038/ncpcardio1397
- Gutterman D. D., Chabowski D. S., Kadlec A. O., Durand M.J., Freed J.K., Ait-Aissa K., Beyer A.M. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circulation Research*. 2016;118:157–172. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
- Spadaccio C., Nappi F., Al-Attar N., Coccia R., Perluigi M., Di Domenico F. CURRENT DEVELOPMENTS IN DRUG ELUTING DEVICES: Introductory Editorial: Drug-Eluting Stents or Drug-Eluting Grafts? Insights from Proteomic Analysis. *Drug Target Insights*. 2017 Jan 3;10(Suppl 1):15-19. doi: 10.4137/DTI.S41240.
- Wang Y., Gabrielsen A., Lawler P.R., Paulsson-Berne G., Steinbrüchel D.A., Hansson G.K., Kastrup J. Myocardial Gene Expression of Angiogenic Factors in Human Chronic Ischemic Myocardium: Influence of Acute Ischemia/Cardioplegia and Reperfusion. *Microcirculation*. 2006;13(3):187–97. doi: 10.1080/10739680600556811
- Cotton J. Acute rise of circulating vascular endothelial growth factor-A in patients with coronary artery disease following cardiothoracic surgery. *European Heart Journal*. 2002;23(12):953–9. doi: 10.1053/euhj.2001.3034
- Denizot Y., Leguyader A., Cornu E., Laskar M., Orsel I., Vincent C., Nathan N. Alterations in plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) concentrations during coronary artery bypass graft surgery: relationships with post-operative complications. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1749-8090-3-16
- Tarr F.I., Sasvári M., Tarr M., Rác R. Evidence of Nitric Oxide Produced by the Internal Mammary Artery Graft in Venous Drainage of the Recipient Coronary Artery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;80(5):1728–31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.05.005
- Tarr F., Dudas G., Tarr M., Rác R., Sasvári M., Tomcsányi I. Analysis of the stable metabolite of endothelium-derived nitric oxide of internal mammary artery bypass grafts at the venous drainage system of the recipient coronary artery. Morphologic implications and consequences. *Orvosi Hetilap*. 2002;143(45):2549–2552.
- Liu Z-G., Ge Z-D., He G-W. Difference in Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Hyperpolarization and Nitric Oxide Release Between Human Internal Mammary Artery and Saphenous Vein. *Circulation*. 2000;102(3):296-301 doi: 10.1161/circ.102.suppl_3.iii-296
- Jürgensen J.S., Rosenberger C., Wiesener M.S., Warnecke

- C., Hörstrup J.H., Gräfe M., Philipp S., Griethe W., Maxwell P.H., Frei U., Bachmann S., Willenbrock R., Eckardt K.U. Persistent induction of HIF-1 α and -2 α in cardiomyocytes and stromal cells of ischemic myocardium. *The FASEB Journal*. 2004;18(12):1415–7. doi: 10.1096/fj.04-1605fje
24. Podemska-Jedrzejczak Z., Malinska A., Sujka-Kordowska P., Nowicki M., Puslecki M., Jemielity M., Perek B. Vascular restenosis in coronary artery bypass grafting might be associated with VEGF-C/VEGFR-3 signaling pathway. *Heart and Vessels*. 2018;33(9):1106–20. doi: 10.1007/s00380-018-1158-9
25. de la Cuesta F., Alvarez-Llamas G., Maroto A.S., Donado A., Zubiri I., Posada M., Padial L.R., Pinto A.G., Barderas M.G., Vivanco F. A proteomic focus on the alterations occurring at the human atherosclerotic coronary intima. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(4):M110.003517. doi: 10.1074/mcp.M110.003517.
26. Numaguchi R., Furuhashi M., Matsumoto M., Sato H., Yanase Y., Kuroda Y., Harada R., Ito T., Higashiura Y., Koyama M., Tanaka M., Moniwa N., Nakamura M., Doi H., Miura T., Kawaharada N. Differential Phenotypes in Perivascular Adipose Tissue Surrounding the Internal Thoracic Artery and Diseased Coronary Artery. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(2): e011147. doi: 10.1161/jaha.118.011147
27. Ferguson T.B., Chen C., Babb J.D., Efir J.T., Daggubati R., Cahill J.M. Fractional flow reserve-guided coronary artery bypass grafting: Can intraoperative physiologic imaging guide decision making? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;146(4):824–835. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.026
28. Loukas M., Hanna M., Chen J., Tubbs R.S., Anderson R.H. Extracardiac coronary arterial anastomoses. *Clinical Anatomy*. 2010;24(2):137–42. doi: 10.1002/ca.21088
29. Picichè M., Versaci F. Neoangiogenesis connecting a left internal mammary artery proximal stump to an ischemic area of the heart after bypass occlusion. *Journal of Cardiac Surgery*. 2019;35(2):464–6. doi: 10.1111/jocs.14353
30. Stoller M., de Marchi S.F., Seiler C. Function of Natural Internal Mammary-to-Coronary Artery Bypasses and Its Effect on Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2014;129(25):2645–52. doi: 10.1161/circulationaha.114.008898
31. Cao X., Li B., Han X., Zhang X., Dang M., Wang H., Du F., Zeng X., Guo C. Soluble receptor for advanced glycation end-products promotes angiogenesis through activation of STAT3 in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Apoptosis*. 2020;25(5–6):341–53. doi: 10.1007/s10495-020-01602-8
32. Chang H., Li Z.B., Wu J.Y., Zhang L. Circ-100338 induces angiogenesis after myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging miR-200a-3p. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24:6323–6332. doi: 10.26355/eurrev_202006_21530
33. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(1):93–101. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01331-6
34. Bi W., Wang J., Jiang Y., Li Q., Wang S., Liu M., Liu Q., Li F., Paul C., Wang Y., Yang H.T. Neurotrophin-3 contributes to benefits of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells against reperfused myocardial infarction. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021;10(5):756–72. doi: 10.1002/sctm.20-0456
35. Sabra M., Karbasiafshar C., Aboulheit A., Raj S., Abid M.R., Sellke F.W. Clinical Application of Novel Therapies for Coronary Angiogenesis: Overview, Challenges, and Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3722. doi: 10.3390/ijms22073722
36. Muona K., Mäkinen K., Hedman M., Manninen H., Ylä-Herttua S. 10-year safety follow-up in patients with local VEGF gene transfer to ischemic lower limb. *Gene Therapy*. 2011;19(4):392–5. doi: 10.1038/gt.2011.109
37. Silvestre J-S., Smadja D.M., Lévy B.I. Postischemic Revascularization: From Cellular and Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1743–802. doi: 10.1152/physrev.00006.2013
38. Nusca A., Patti G. Platelet Function and Inhibition in Ischemic Heart Disease. *Current Cardiology Reports*. 2012;14(4):457–67. doi: 10.1007/s11886-012-0280-z
39. Teuscher E., Weidlich V. Adenosine nucleotides, adenosine and adenine as angiogenesis factors. *Biomed Biochim Acta*. 1985;44(3):493-5.
40. Satterwhite C. M., Angela M. F., Bradley M. E. 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
41. Amer M.S., McKinney G.R. Cyclic Nucleotides and Drug Discovery. *Annual Reports in Medicinal Chemistry Volume*. 1974;203–12. doi: 10.1016/s0065-7743(08)61442-6
42. Eckstein R.W. Effect of Exercise and Coronary Artery Narrowing on Coronary Collateral Circulation. *Circulation Research*. 1957;5(3):230–5. doi: 10.1161/01.res.5.3.230
43. McIntosh V.J., Lasley R.D. Adenosine Receptor-Mediated Cardioprotection. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;17(1):21–33. doi: 10.1177/1074248410396877
44. Auchampach J.A. Adenosine Receptors and Angiogenesis. *Circulation Research*. 2007;101(11):1075–7. doi: 10.1161/circresaha.107.165761
45. Emens I., Bousquenaud M., Lenoir B., Devaux Y., Wagner D.R. Adenosine stimulates angiogenesis by up-regulating production of thrombospondin-1 by macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014;97(1):9–18. doi: 10.1189/jlb.3hi0514-249rr
46. Piccirillo F., Carpenito M., Verolino G., Chello C., Nusca A., Lusini M., Spadaccio C., Nappi F., Di Sciascio G., Nenna A. Changes of the coronary arteries and cardiac microvasculature with aging: Implications for translational research and clinical practice. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019; 184: 111-161. doi: 10.1016/j.mad.2019.111161.
47. Ebrahimian T.G., Heymes C., You D., Blanc-Brude O., Mees B., Waeckel L., Duriez M., Vilar J., Brandes R.P., Levy B.I., Shah A.M., Silvestre J.S. NADPH Oxidase-Derived Overproduction of Reactive Oxygen Species Impairs Postischemic Neovascularization in Mice with Type 1 Diabetes. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(2):719–28. doi: 10.2353/ajpath.2006.060042
48. Haddad P., Dussault S., Groleau J., Turgeon J., Maingrette F., Rivard A. Nox2-derived reactive oxygen species contribute to hypercholesterolemia-induced inhibition of neovascularization: Effects on endothelial progenitor cells and mature endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):340–9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.038
49. Kobayashi T., Watanabe Y., Saito Y., Fujioka D., Nakamura T., Obata J.E., Kitta Y., Yano T., Kawabata K., Watanabe K., Mishina H., Ito S., Kugiyama K. Mice lacking the glutamate-cysteine ligase modifier subunit are susceptible to myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2009;85(4):785–95. doi: 10.1093/cvr/cvp342
50. Liu X., Sun X., Liao H., Dong Z., Zhao J., Zhu H., Wang P., Shen L., Xu L., Ma X., Shen C., Fan F., Wang C., Hu K., Zou Y., Ge J., Ren J., Sun A. Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 Regulates Revascularization in Chronic Ischemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(10):2196–206. doi: 10.1161/atvbaha.115.306012
51. Salem M.S., Farhat M., Errayes A.O., Madkour H.M. Antioxidant Activity of Novel Fused Heterocyclic Compounds Derived from Tetrahydropyrimidine Derivative. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;63(11):866–72. doi: 10.1248/cpb.c15-00452
52. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Плечев В.В., Темирбулатов В.М., Плечева Д.В. Иммурег. Уфа: Башкирский государственный медицинский университет; 2004. 104 с.
53. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. Антиоксидантная активность оксиметилурацила. *Медицина труда и экология человека*. 2015; 3:264–273.
54. Бакирова, З.А. К вопросу о механизме действия производных пиримидина. *Фундаментальные науки-практическому здравоохранению: тезисы докладов. Уфа; 1990; с.9.*
55. Плечев В.В., Олейник Б.А., Загидуллин Ш.З., Каримова И.М., Ижбульдин Р.И., Ахмадуллин Р.В. Совершенствование системы реабилитации больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда. *Пермский медицинский журнал*. 2006;23(2):146-151.
56. Плечев В.В., Олейник Б.А., Рисберг Р.Ю., Плечева Д.В. Новые возможности стимуляции неоангиогенеза при остром инфаркте миокарда у кроликов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012; 7(4): 51–55.
57. Oleynik B.A., Plechev V.V., Bayburina G.A., Risberg

R., Buzaev I.V. 5-Oxymethyluracil Stimulate Neovascularization in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79: S15. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.034.

REFERENCES

- Gaudino M., Hameed I., Farkouh M. E., Rahouma M., Naik A., Robinson N.B., Ruan Y., Demetres M., Biondi-Zoccai G., Angiolillo D.J., Bagiella E., Charlson M.E., Benedetto U., Ruel M., Taggart D.P., Girardi L.N., Bhatt D.L., Fremes S.E. Overall and Cause-Specific Mortality in Randomized Clinical Trials Comparing Percutaneous Interventions With Coronary Bypass Surgery: A Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180:1638–1646. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4748.
- Doenst T., Haverich A., Serruys P., Bonow R.O., Kappetein P., Falk V., Velazquez E., Diegeler A., Sigusch H. 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
- Glineur D., Rahouma M., Grau J.B., Etienne P.Y., Fortier J.H., Papadatos S., Laruelle C., Pieters D., El Khoury E., Gaudino M. FFR Cutoff by Arterial Graft Configuration and Location. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(1):143–4. doi: 10.1016/j.jcin.2019.08.013
- Spadaccio C., Antoniadis C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M.F.L. Preventing treatment failures in coronary artery disease: What can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovascular Research*. 2020; 116(3): 505–519. doi: 10.1093/cvr/cvz214
- Allahwala U.K., Khachigian L.M., Nour D., Ridiandres A., Billah M., Ward M., Weaver J., Bhandi R. Recruitment and maturation of the coronary collateral circulation: Current understanding and perspectives in arteriogenesis. *Microvascular Research*. 2020;132:104058. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104058
- Schaper W., Scholz D. Factors Regulating Arteriogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(7):1143–51. doi: 10.1161/01.atv.0000069625.11230.96
- Potz B. A., Parulkar A. B., Abid R. M., Sodha N.R., Sellke F.W. Novel molecular targets for coronary angiogenesis and ischemic heart disease. *Coronary Artery Disease*. 2017;28:605–613. doi: 10.1097/MCA.0000000000000516.
- Silvestre J-S., Smadja D.M., Lévy B.I. Postischemic Revascularization: From Cellular and Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1743–802. doi: 10.1152/physrev.00006.2013
- Aikawa T., Naya M., Koyanagawa K., Manabe O., Obara M., Magota K., Oyama-Manabe N., Tamaki N., Anzai T. Improved regional myocardial blood flow and flow reserve after coronary revascularization as assessed by serial 15O-water positron emission tomography/computed tomography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21:36–46. doi: 10.1093/ehjci/jez220.
- Balogh V., MacAskill M.G., Hadoke P.W.F., Gray G.A., Tavares A.A.S. Positron Emission Tomography Techniques to Measure Active Inflammation, Fibrosis and Angiogenesis: Potential for Non-invasive Imaging of Hypertensive Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:719031. doi: 10.3389/fcvm.2021.719031
- Jenkins W.S.A., Vesey A.T., Stirrat C., Connell M., Lucatelli C., Neale A., Moles C., Vickers A., Fletcher A., Pawade T., Wilson I., Rudd J.H., van Beek E.J., Mirsadraee S., Dweck M.R., Newby D.E. Cardiac $\alpha V\beta 3$ integrin expression following acute myocardial infarction in humans. *Heart*. 2016;103(8):607–15. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310115
- Ferguson, T. B. Physiology of in-situ arterial revascularization in coronary artery bypass grafting: Preoperative, intraoperative and postoperative factors and influences. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(11):623–637. doi: 10.4330/wjc.v8.i11.623
- Shimizu T., Ito S., Kikuchi Y., Misaka M., Hirayama T., Ishimaru S., Yamashina A. Arterial conduit shear stress following bypass grafting for intermediate coronary artery stenosis: a comparative study with saphenous vein grafts. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;25(4):578–84. doi: 10.1016/j.ejcts.2003.12.039
- Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008;6(1):16–26. doi: 10.1038/npcardio.1397
- Gutterman D. D., Chabowski D. S., Kadlec A. O., Durand M.J., Freed J.K., Ait-Aissa K., Beyer A.M. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circulation Research*. 2016;118:157–172. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
- Spadaccio C., Nappi F., Al-Attar N., Coccia R., Perluigi M., Di Domenico F. CURRENT DEVELOPMENTS IN DRUG ELUTING DEVICES: Introductory Editorial: Drug-Eluting Stents or Drug-Eluting Grafts? Insights from Proteomic Analysis. *Drug Target Insights*. 2017 Jan 3;10(Suppl 1):15-19. doi: 10.4137/DTI.S41240.
- Wang Y., Gabrielsen A., Lawler P.R., Paulsson-Berne G., Steinbrüchel D.A., Hansson G.K., Kastrup J. Myocardial Gene Expression of Angiogenic Factors in Human Chronic Ischemic Myocardium: Influence of Acute Ischemia/Cardioplegia and Reperfusion. *Microcirculation*. 2006;13(3):187–97. doi: 10.1080/10739680600556811
- Cotton J. Acute rise of circulating vascular endothelial growth factor-A in patients with coronary artery disease following cardiothoracic surgery. *European Heart Journal*. 2002;23(12):953–9. doi: 10.1053/euhj.2001.3034
- Denizot Y., Leguyader A., Cornu E., Laskar M., Orsel I., Vincent C., Nathan N. Alterations in plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) concentrations during coronary artery bypass graft surgery: relationships with post-operative complications. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1749-8090-3-16
- Tarr F.I., Sasvári M., Tarr M., Rác R. Evidence of Nitric Oxide Produced by the Internal Mammary Artery Graft in Venous Drainage of the Recipient Coronary Artery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;80(5):1728–31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.05.005
- Tarr F., Dudas G., Tarr M., Rác R., Sasvári M., Tomcsányi I. Analysis of the stable metabolite of endothelium-derived nitric oxide of internal mammary artery bypass grafts at the venous drainage system of the recipient coronary artery. Morphologic implications and consequences. *Orvosi Hetilap*. 2002;143(45):2549–2552.
- Liu Z-G., Ge Z-D., He G-W. Difference in Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Hyperpolarization and Nitric Oxide Release Between Human Internal Mammary Artery and Saphenous Vein. *Circulation*. 2000;102(3):296-301 doi: 10.1161/circ.102.suppl_3.iii-296
- Jürgensen J.S., Rosenberger C., Wiesener M.S., Warnecke C., Hörstrup J.H., Gräfe M., Philipp S., Griethe W., Maxwell P.H., Frei U., Bachmann S., Willenbrock R., Eckardt K.U. Persistent induction of HIF-1 α and -2 α in cardiomyocytes and stromal cells of ischemic myocardium. *The FASEB Journal*. 2004;18(12):1415–7. doi: 10.1096/fj.04-1605fje
- Podemska-Jedrzejczak Z., Malinska A., Sujka-Kordowska P., Nowicki M., Puslecki M., Jemielity M., Perek B. Vascular restenosis in coronary artery bypass grafting might be associated with VEGF-C/VEGFR-3 signaling pathway. *Heart and Vessels*. 2018;33(9):1106–20. doi: 10.1007/s00380-018-1158-9
- de la Cuesta F., Alvarez-Llamas G., Maroto A.S., Donado A., Zubiri I., Posada M., Padial L.R., Pinto A.G., Barderas M.G., Vivanco F. A proteomic focus on the alterations occurring at the human atherosclerotic coronary intima. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(4):M110.003517. doi: 10.1074/mcp.M110.003517.
- Numaguchi R., Furuhashi M., Matsumoto M., Sato H., Yanase Y., Kuroda Y., Harada R., Ito T., Higashimura Y., Koyama M., Tanaka M., Moniwa N., Nakamura M., Doi H., Miura T., Kawaharada N. Differential Phenotypes in Perivascular Adipose Tissue Surrounding the Internal Thoracic Artery and Diseased Coronary Artery. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(2): e011147. doi: 10.1161/jaha.118.011147
- Ferguson T.B., Chen C., Babb J.D., Efirid J.T., Daggubati R., Cahill J.M. Fractional flow reserve-guided coronary artery bypass grafting: Can intraoperative physiologic imaging guide decision making? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;146(4):824-835. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.026
- Loukas M., Hanna M., Chen J., Tubbs R.S., Anderson R.H.

- Extracardiac coronary arterial anastomoses. *Clinical Anatomy*. 2010;24(2):137–42. doi: 10.1002/ca.21088
29. Picichè M., Versaci F. Neoangiogenesis connecting a left internal mammary artery proximal stump to an ischemic area of the heart after bypass occlusion. *Journal of Cardiac Surgery*. 2019;35(2):464–6. doi: 10.1111/jocs.14353
30. Stoller M., de Marchi S.F., Seiler C. Function of Natural Internal Mammary-to-Coronary Artery Bypasses and Its Effect on Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2014;129(25):2645–52. doi: 10.1161/circulationaha.114.008898
31. Cao X., Li B., Han X., Zhang X., Dang M., Wang H., Du F., Zeng X., Guo C. Soluble receptor for advanced glycation end-products promotes angiogenesis through activation of STAT3 in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Apoptosis*. 2020;25(5–6):341–53. doi: 10.1007/s10495-020-01602-8
32. Chang H., Li Z.B., Wu J.Y., Zhang L. Circ-100338 induces angiogenesis after myocardial ischemia-reperfusion injury by sponging miR-200a-3p. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24:6323–6332. doi: 10.26355/eurrev_202006_21530
33. Tatoulis J., Buxton B.F., Fuller J.A. Patencies of 2,127 arterial to coronary conduits over 15 years. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(1):93–101. doi: 10.1016/s0003-4975(03)01331-6
34. Bi W., Wang J., Jiang Y., Li Q., Wang S., Liu M., Liu Q., Li F., Paul C., Wang Y., Yang H.T. Neurotrophin-3 contributes to benefits of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells against reperfused myocardial infarction. *Stem Cells Translational Medicine*. 2021;10(5):756–72. doi: 10.1002/sctm.20-0456
35. Sabra M., Karbasiafshar C., Aboulghait A., Raj S., Abid M.R., Sellke F.W. Clinical Application of Novel Therapies for Coronary Angiogenesis: Overview, Challenges, and Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3722. doi: 10.3390/ijms22073722
36. Muona K., Mäkinen K., Hedman M., Manninen H., Ylä-Herttua S. 10-year safety follow-up in patients with local VEGF gene transfer to ischemic lower limb. *Gene Therapy*. 2011;19(4):392–5. doi: 10.1038/gt.2011.109
37. Silvestre J-S., Smadja D.M., Lévy B.I. Postischemic Revascularization: From Cellular and Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1743–802. doi: 10.1152/physrev.00006.2013
38. Nusca A., Patti G. Platelet Function and Inhibition in Ischemic Heart Disease. *Current Cardiology Reports*. 2012;14(4):457–67. doi: 10.1007/s11886-012-0280-z
39. Teuscher E., Weidlich V. Adenosine nucleotides, adenosine and adenine as angiogenesis factors. *Biomed Biochim Acta*. 1985;44(3):493-5.
40. Satterwhite C. M., Angela M. F., Bradley M. E. 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
41. Amer M.S., McKinney G.R. Cyclic Nucleotides and Drug Discovery. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* Volume. 1974;203–12. doi: 10.1016/s0065-7743(08)61442-6
42. Eckstein R.W. Effect of Exercise and Coronary Artery Narrowing on Coronary Collateral Circulation. *Circulation Research*. 1957;5(3):230–5. doi: 10.1161/01.res.5.3.230
43. McIntosh V.J., Lasley R.D. Adenosine Receptor-Mediated Cardioprotection. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;17(1):21–33. doi: 10.1177/1074248410396877
44. Auchampach J.A. Adenosine Receptors and Angiogenesis. *Circulation Research*. 2007;101(11):1075–7. doi: 10.1161/circresaha.107.165761
45. Ernens I., Bousquenaud M., Lenoir B., Devaux Y., Wagner D.R. Adenosine stimulates angiogenesis by up-regulating production of thrombospondin-1 by macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*. 2014;97(1):9–18. doi: 10.1189/jlb.3hi0514-249rr
46. Piccirillo F., Carpenito M., Verolino G., Chello C., Nusca A., Lusini M., Spadaccio C., Nappi F., Di Sciascio G., Nenna A. Changes of the coronary arteries and cardiac microvasculature with aging: Implications for translational research and clinical practice. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019; 184: 111-161. doi: 10.1016/j.mad.2019.111161.
47. Ebrahimian T.G., Heymes C., You D., Blanc-Brude O., Mees B., Waeckel L., Duriez M., Vilar J., Brandes R.P., Levy B.I., Shah A.M., Silvestre J.S. NADPH Oxidase-Derived Overproduction of Reactive Oxygen Species Impairs Postischemic Neovascularization in Mice with Type 1 Diabetes. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(2):719–28. doi: 10.2353/ajpath.2006.060042
48. Haddad P., Dussault S., Groleau J., Turgeon J., Maingrette F., Rivard A. Nox2-derived reactive oxygen species contribute to hypercholesterolemia-induced inhibition of neovascularization: Effects on endothelial progenitor cells and mature endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):340–9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.038
49. Kobayashi T., Watanabe Y., Saito Y., Fujioka D., Nakamura T., Obata J.E., Kitta Y., Yano T., Kawabata K., Watanabe K., Mishina H., Ito S., Kugiyama K. Mice lacking the glutamate-cysteine ligase modifier subunit are susceptible to myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2009;85(4):785–95. doi: 10.1093/cvr/cvp342
50. Liu X., Sun X., Liao H., Dong Z., Zhao J., Zhu H., Wang P., Shen L., Xu L., Ma X., Shen C., Fan F., Wang C., Hu K., Zou Y., Ge J., Ren J., Sun A. Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase 2 Regulates Revascularization in Chronic Ischemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(10):2196–206. doi: 10.1161/atvbaha.115.306012
51. Salem M.S., Farhat M., Errayes A.O., Madkour H.M. Antioxidant Activity of Novel Fused Heterocyclic Compounds Derived from Tetrahydropyrimidine Derivative. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;63(11):866–72. doi: 10.1248/cpb.c15-00452
52. Lazareva D.N., Alekhin E.K., Plechev V.V., Temirbulatov V.M., Plecheva D.V. Immureg. Ufa: Bashkirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2004. (In Russian)
53. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A. Oxymethyluracil Antioxidant Activity. *Occupational Health and Human Ecology*. 2015; 3: 264-273 (In Russian)
54. Bakirova Z.A. To Issue of Mechanism of Action of Pyrimidine Derivatives. In: *Fundamental Sciences for Practical Healthcare: abstracts*. Ufa; 1990. p. 9 (In Russian)
55. Plechev V.V., Oleynik B.A., Zagidullin Sh.Z., Karamova I.M., Izhbuldin R.I., Akhmadullin R.V. Sovershenstvovanie sistemy reabilitacii bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca posle hirurgicheskoy revaskuljarizacii miokarda. *Perm Medical Journal*. 2006;23(2):146-151 (In Russian)
56. Plechev V.V., Oleynik B.A., Risberg R.Yu., Plecheva D.V.. Novel Opportunities to Stimulate Neoangiogenesis in Rabbits with Acute Myocardial Infarction. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012; 7(4): 54–57. (In Russian)
57. Oleynik B.A., Plechev V.V., Bayburina G.A., Risberg R., Buzaev I.V. 5-Oxymethyluracil Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79: S15. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.034.

Для цитирования: Олейник Б.А., Плечев В.В., Стародубов В.И., Евдаков В.А., Ижбульдин Р.И. Терапевтический ангиогенез как перспективное направление потенцирования ангиогенного действия аортокоронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1): 118-128. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-118-128

To cite: Oleynik B.A., Plechev V.V., Starodubov V.I., Evdakov V.A., Izhbuldin R.I. Therapeutic angiogenesis as an advanced direction for potentiating the angiogenic effect of coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1): 118-128. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-118-128