

А. Г. СТРЕЛЬНИКОВ, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ

# БОТОКС ДЛЯ СЕРДЦА



Ботулотоксин – это крупный нейротоксический белок молекулярной массой около 150 кДа, состоящий из тяжелой и легкой полипептидных цепей. 3D-модель, автор А. Бакулина (НГУ, Новосибирск)

Ежегодно в России проводится 32 тыс. операций на открытом сердце, и у трети таких пациентов возникают серьезные, угрожающие жизни нарушения в ритме работы сердечной мышцы, – мерцательная аритмия. На сегодняшний день эффективным способом профилактики этого осложнения служит прижигание зон сердца, ответственных за возникновение фибрилляции предсердий. Щадящей альтернативой этой травмирующей методики являются инъекции ботулотоксина: этот сильнейший нейропарализующий яд временно «выключает» соответствующие нервные структуры, а потом «перезапускает» их. В будущем препараты на основе ботулотоксина могут найти применение для лечения пациентов, страдающих мерцательной аритмией, которых только в Российской Федерации насчитывается не менее 2,5 млн человек

Наше сердце работает непрерывно, обеспечивая циркуляцию крови, которая доставляет ко всем органам кислород и питательные вещества и уносит углекислый газ и «отходы» метаболизма. Этот маленький мышечный «насос» сокращается более 4 тыс. раз в час, ежедневно перекачивая до 600–800 л крови! Однако иногда нормальный ритм работы сердца нарушается – возникает *аритмия*.

Среди разных видов этой сердечной патологии одна из самых опасных и наиболее часто встречающихся – *мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий)*, при которой сердечная мышца не сокращается, а в буквальном смысле «трепещет». Причиной такого угрожающего жизни состояния служит хаотичное сокращение и возбуждение отдельных мышечных волокон предсердий в результате нарушения работы ганглиев *вегетативной (автономной) нервной системы*, расположенных в левом предсердии. По прогнозам, только в США число таких больных к 2050 г. составит почти 16 млн человек (Miyasaka, 2006).

Мерцательная аритмия является частым осложнением у пациентов, перенесших операцию на открытом

**Ключевые слова:** операции на сердце, аритмия, фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, ботулотоксин, ботокс.

**Key words:** cardiac surgery, anisrhythmia, atrial fibrillation, radio frequency ablation, botulinum toxin, botox



СТРЕЛЬНИКОВ Артем Григорьевич – сердечно-сосудистый хирург Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск)



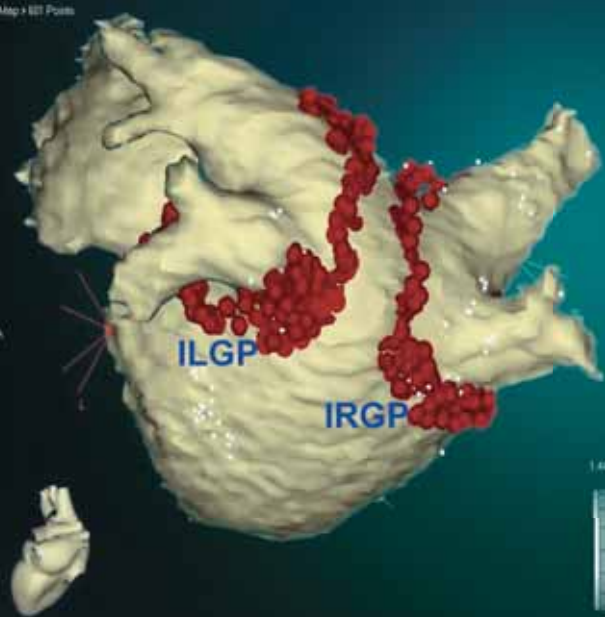
САЛАХУТДИНОВ Нариман Фаридович – доктор химических наук, профессор, руководитель отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

сердце. Единственный радикальный метод лечения этой патологии, разработанный еще в 1980-х гг. и сегодня признанный во всем мире, – это *радиочастотная абляция*, разрушение особых зон в левом предсердии воздействием электрического тока высокой частоты. Профессору Е. А. Покушалову, руководителю Центра интервенционной кардиологии Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. акад. Е. Н. Мешалкина (Новосибирск), удалось значительно улучшить эффективность этой методики. Он показал, что в левом предсердии существуют четыре области, ответственные за развитие мерцательной аритмии, и разрушение этих точно определенных участков сердечной мышцы является радикальным способом лечения фибрилляции предсердий.

Такая процедура может осуществляться и практически неинвазивным путем. Для этого специальный катетер-электрод через прокол в бедренной вене доставляется под рентгеноконтролем ангиографической установки непосредственно к левому предсердию, где зоны, ответственные за развитие фибрилляции, прижигаются с помощью электрических импульсов. Однако профилактически проводить эту процедуру всем пациентам, которые оказываются на операционном столе, не стоит. Ведь если у больного никогда прежде не случалось мерцательной аритмии, незачем необратимо разрушать здоровые участки его сердечной мышцы.

© А. Г. Стрельников, Н. Ф. Салахутдинов, 2017





3D-цифровая реконструкция левого предсердия, где красными точками показаны места прижигания электрическим током

Сердце обладает таким уникальным свойством, как автоматизм, благодаря специализированным мышечным клеткам, относящимся к так называемой «проводящей системе сердца» и способным самостоятельно генерировать электрические импульсы. Основным водителем сердечного ритма служит синусный узел в правом предсердии, от которого электрические импульсы распространяются по всему сердцу, обеспечивая его ритмичное и согласованное сокращение. При мерцательной аритмии последовательность передачи импульсов между предсердиями и желудочками нарушается, мышечные волокна предсердий начинают беспорядочно и очень быстро сокращаться. Механизм появления таких патологических сигналов в сердечной мышце до конца не ясен. Однако известно, что модулирующее влияние на ритм сердца оказывает вегетативная нервная система, которая берет начало в продолговатом мозге, в том числе в дорсальном ядре блуждающего нерва, а «конечные» синапсы формируют ганглии, располагающиеся в сердце преимущественно вблизи элементов его проводящей системы

Но в любом случае бороться с возможным операционным осложнением, представляющим серьезную угрозу для жизни, необходимо. И здесь на сцену выходит *ботулотоксин* – сильнейший органический яд, широко используемый в современной медицине и косметологии.

### В «глазури» из хитозана

Несколько лет назад исследователи из Медицинского колледжа Сеульского национального университета (Южная Корея) и Центра медицинских наук Университета Оклахомы (США) экспериментально показали, что введение ботулотоксина позволяет купировать развитие мерцательной аритмии. Новосибирские специалисты решили объединить этот щадящий подход с радикальным методом Покушалова: идея заключалась в том, чтобы вводить чистый ботулотоксин в те участки левого предсердия, которые прежде прижигались.

Оказалось, что такой способ введения этого нейротоксина действительно позволяет временно и безопасно «выключать» внутрисердечную вегетативную нервную систему. Результаты клинических исследований по применению коммерческих аналогов ботулотоксина, сделанные совместно с томскими и американскими специалистами, были представлены в 2015 г. на ежегодной сессии Американской ассоциации кардиологов

(Pokushalov *et al.*, 2015). Эта работа вошла в мировую десятку самых цитируемых статей по аритмологии, а сама разработка – в топ-10 инноваций в электрофизиологии за 2015 г.

Трудность заключается в том, что в чистом виде ботулотоксин можно использовать лишь у тех пациентов, у которых фибрилляция предсердий развилась впервые как осложнение после хирургического вмешательства. Доклинические испытания препарата показали, что это вещество быстро всасывается в кровь и достаточно быстро элиминируется из «рабочей» зоны: время его действия составляет 3–6 месяцев, а с учетом высокой токсичности его суточная доза не должна превышать 200 единиц. В более же тяжелых случаях, когда приступы мерцательной аритмии случаются у больного регулярно, требуются большие дозы токсина и более длительный (до года) срок действия.

Именно для таких «тяжелых» пациентов специалисты из Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН совместно с новосибирские кардиологами разработали новый препарат на основе ботулотоксина.

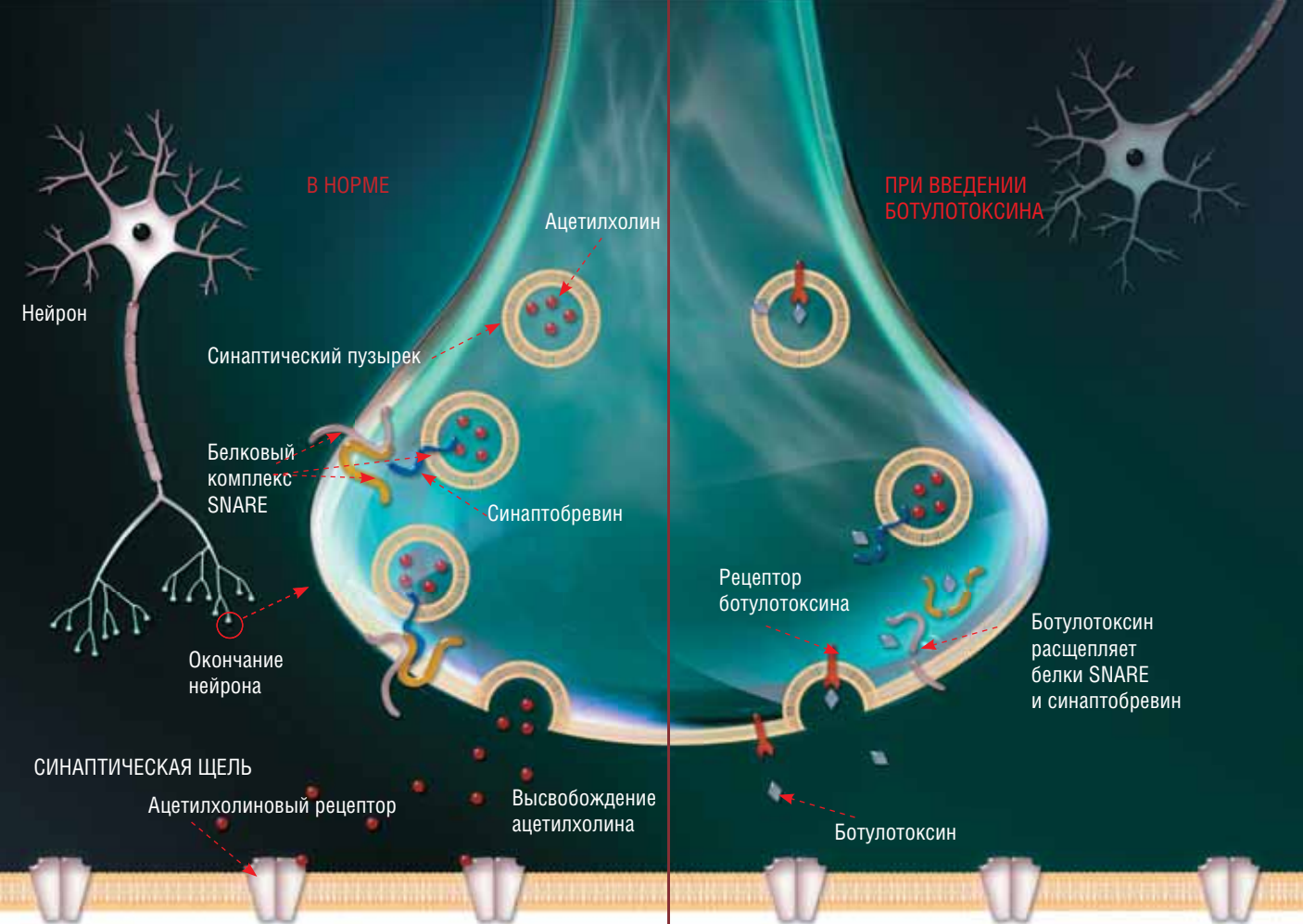
Чтобы уменьшить терапевтическую дозу и увеличить срок действия препарата, специалисты воспользовались хорошо известным подходом, когда низкомолекулярные лекарственные соединения «окужают» большими

**Токсин ботулизма – один из самых смертельных природных ядов – вырабатывается спорообразующей бактерией *Clostridium botulinum*. Сам по себе этот широко распространенный микроорганизм не опасен для человека, однако в бескислородных условиях (например, в плохо простерилизованных консервах) начинает продуцировать токсин, вызывающий тяжелые поражения центральной нервной системы. Ботулотоксин блокирует передачу импульсов по нервным волокнам, из-за чего мышечные волокна растягиваются либо сжимаются. Эту способность используют в медицинских целях для снятия спазма мышц у детей с детским церебральным параличом, а также для лечения нервных тиков, паралитического косоглазия и т. п. Под названием «ботокс» ботулотоксин применяют в косметологии для избавления от морщин и кожных складок**

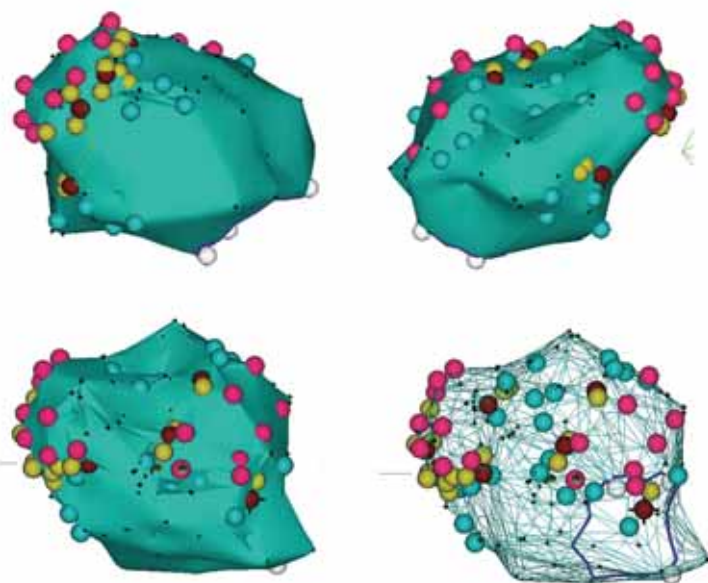
Действие ботулотоксина основано на прерывании работы химического синапса (межклеточного контакта) между нервным окончанием и мышечной клеткой-мишенью. В норме передача сигнала от нейрона к клетке происходит путем выброса нейромедиатора ацетилхолина, «упакованного» в особые мембранные пузырьки-везикулы. Выброс происходит после слияния мембраны пузырька с мембраной нейрона – этот процесс контролируется комплексом специальных белков (SNAP-25, синтаксин и синаптобrevин). Высвободившийся ацетилхолин связывается с рецепторами на поверхности мышечной клетки, заставляя ее сокращаться, и вызывает изменение проводимости его оболочки. Ботулотоксин разрушает белковый SNAP-комплекс: тяжелая цепь, связываясь с мембраной, обеспечивает проникновение молекулы в нейрон, а легкая цепь разрушает один из специфических белков в зависимости от типа токсина. В результате высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель блокируется, и сигнал от нейрона на мышечное волокно не передается. *По: (Dickerson and Janda, 2006)*

полимерными молекулами (полисахаридами, арабиногалактанами и др.). Молекула ботулотоксина сама по себе очень крупная, поэтому пришлось перебрать много вариантов, пока сотрудник лаборатории физиологически активных веществ к. х. н. В. В. Фоменко не предложил попробовать *хитозан* – популярный полисахарид, который сам по себе широко используется для медицинских и оздоровительных целей. Это природное полимерное соединение сегодня получают из хитина, входящего в состав панцирей ракообразных, а также из грибов.

Хитозан был точным попаданием: время действия такого модифицированного препарата увеличилось с нескольких месяцев до года,







- Устья легочных вен
- Зоны высокочастотной стимуляции с отрицательным ответом
- Зоны высокочастотной стимуляции с положительным ответом
- Точки инъекций ботулотоксина

Внутрисердечная автономная нервная система располагается в эпикардиальных жировых подушках в виде ганглионарных сплетений. В левом предсердии у человека локализовано четыре таких сплетения, у собаки – три, и располагаются они также преимущественно вокруг легочных вен. Поэтому оценка эффективности и безопасности инъекций ботулотоксина в левое предсердие проводилась на собаках. Препарат ботулотоксина с помощью катетера вводили в зоны с положительным ответом на высокочастотную стимуляцию блуждающего нерва. *Вверху:* левое предсердие собаки в разных проекциях

а терапевтическая доза уменьшилась в 4 раза по сравнению с чистым веществом. Кроме того, оказалось, что молекулы хитозана, окружающие ботулотоксин, «цепляются» за внутреннюю стенку сосуда, служа «якорем», препятствующим дальнейшему продвижению лекарственного соединения. Другими словами, препарат стал более «прицельным», что, учитывая его высокую токсичность, очень важно для терапии.

Новый препарат на основе ботулотоксина для предупреждения мерцательной аритмии в результате хирургического вмешательства уже доказал свою эффективность и безопасность на этапе доклинических исследований на собаках. Сейчас изучаются его фармакокинетические параметры – процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения. По предварительным данным, препарат нигде в организме, кроме места инъекции, не обнаруживается.

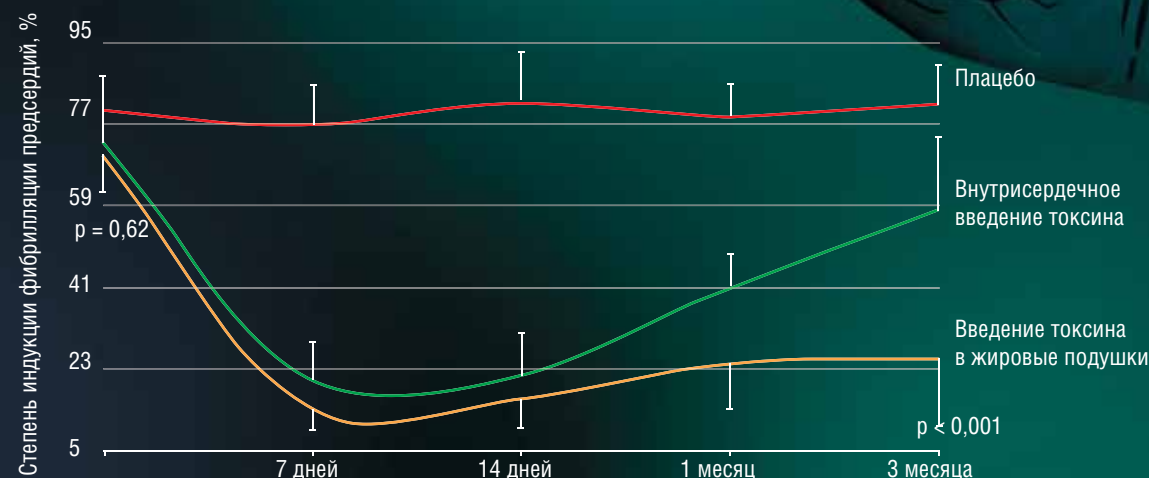
Конечно, предстоит большая работа: в первую очередь, необходимо провести международные многоцентровые клинические исследования. Сложность в том, что с 2017 г. изменился формат выдачи средств на подобные исследования по программе «Фарма-2020», грант по которой был получен и уже использован на проведение доклинических исследований. Теперь же разработчики должны сами найти и привлечь инвесторов, и только если результаты клинических испытаний окажутся успешными, они получат государственные субсидии на погашение понесенных затрат.

При тестировании ботулотоксина на лабораторных животных токсин вводили также в каждую из трех эпикардиальных жировых подушек левого предсердия – основных проекций ганглионарных сплетений, которые перед этим визуализировали введением рентгеноконтраста в соответствующие участки

Исследователям пригодилась бы финансовая помощь так называемой *Big Pharma* – крупнейших фармацевтических компаний мира с годовым доходом более 3 млрд долларов. К сожалению, крупные компании не готовы финансировать исследования, пока новые препараты не прошли хотя бы первую фазу клинических испытаний. Это проблема не только российских компаний, но западным компаниям проще, так как за рубежом хорошо развита система частных инвесторов, так называемых «бизнес-ангелов». Эти венчурные компании, в отличие от российских, охотнее вкладывают деньги в новые проекты.

В результате отечественным ученым сегодня приходится тратить больше времени на поиски финансирования и продвижение проектов, чем на свою работу. Тем не менее создатели модифицированного ботулотоксина не теряют оптимизма и надеются, что в не очень отдаленном будущем его инъекции станут основным методом лечения фибрилляции предсердий. У этого препарата есть все шансы стать золотым стандартом профилактики мерцательной аритмии: «укротенный» токсин будут вводить во время операции на открытом сердце каждому пациенту, что станет своего рода «подушкой безопасности», предотвращающей саму возможность развития аритмии в послеоперационный период.

Более того: сейчас на лабораторных животных отработывается методика введения препаратов



С введением ботулотоксина вероятность возникновения фибрилляции предсердий у собак в результате экспериментальной высокочастотной стимуляции сердца заметно уменьшилась по сравнению с животными, которые получали плацебо. *По: (Стрельников и др., 2015)*

ботулотоксина через катетер, благодаря чему его можно будет вводить не только прооперированным пациентам, но и другим больным страдающим мерцательной аритмией, на несколько лет избавляя их от проблем. Подобные технологические инновации откроют совершенно новую страницу в лечении этой широко распространенной патологии.

**Литература:**

Стрельников А.Г., Лосик Д.В., Сергеевичев Д.С. и др. Нейротоксическая денервация автономной нервной системы левого предсердия в целях лечения и профилактики фибрилляции предсердий: экспериментальное исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 3. С. 94–99.

Стрельников А.Г., Якубов А.А., Сергеевичев Д.С. и др. Метод эндокардиальной инъекции ботулотоксина в ганглионарные сплетения автономной нервной системы сердца в целях снижения уязвимости к фибрилляции предсердий // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 4. С. 99–107.

Pokushalov E., Romanov A., Strelnikov A. et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: one-year follow-up of a randomized pilot study // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2015. V. 8. N. 6. P. 1334–1341.

Pokushalov E., Kozlov B., Romanov A. et al. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study // Journal of the American College of Cardiology. 2014. V. 64. N. 6. P. 628–629.

Редакция благодарит специалиста по связям с общественностью СФБМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Е.А. Воронову за помощь в подготовке публикации. Фотографии предоставлены пресс-службой СФБМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина