

УДК: 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02

© Лішневська В.Ю., Мельников О.Ф., Парасюк О.І., Тимченко М.Д., 2012

ЗАЛЕЖНІСТЬ АКТИВНОСТІ ФІЗІОЛОГІЧНОГО КОМПЕНСАТОРНОГО АНГІОГЕНЕЗУ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ РІЗНОГО ВІКУ.

Лішневська В.Ю., *Мельников О.Ф., Парасюк О.І., *Тимченко М.Д.

*ДУ "Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України"; *ДУ "Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України"*

Лішневська В.Ю., Мельников О.Ф., Парасюк О.І., Тимченко М.Д. Залежність активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу від функціонального стану ендотелію у практично здорових людей різного віку // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 53-55.

З метою вивчення взаємозв'язку активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу з активністю внутрішньосудинного запалення, маркером якого є фактор некрозу пухлин, та NO-синтазною активністю ендотелію у практично здорових людей різних вікових груп було обстежено 10 осіб у віці 20-29 років, 10 осіб у віці 40-50 років та 15 осіб у віці 60-74 років. Отримані дані свідчать про те, що з віком у практично здорових людей похилого віку спостерігається зниження рівня капіляризації тканин, яке не пов'язано з активністю внутрішньосудинного запалення, про що свідчить відсутність кореляційного взаємозв'язку рівня фактору росту ендотелію судин з рівнем фактору некрозу пухлин. Важливу роль ендотелію в забезпеченні адекватного компенсаторного ангіогенезу доводить наявність кореляційного взаємозв'язку рівня фактору росту ендотелію судин та функціонального стану ендотелію.

Ключові слова: ангіогенез, фактор росту ендотелію судин.

Лішневская В.Ю., Мельников О.Ф., Парасюк Е.И., Тимченко М.Д. Зависимость активности физиологического компенсаторного ангиогенеза от функционального состояния эндотелия у практически здоровых людей разного возраста // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 53-55.

С целью изучения взаимосвязи активности физиологического компенсаторного ангиогенеза с активностью внутрисосудистого воспаления, маркером которого является фактор некроза опухолей и NO-синтазной активностью эндотелия у практически здоровых людей разных возрастных групп нами было обследовано 10 человек в возрасте 20-29 лет, 10 человек в возрасте 40-50 лет и 15 человек в возрасте 60-74 лет. Полученные данные свидетельствуют о том, что с возрастом у практически здоровых людей пожилого возраста наблюдается снижение уровня капилляризации тканей, которое не связано с активностью внутрисосудистого воспаления, о чём свидетельствует отсутствие корреляционной взаимосвязи уровня фактора роста эндотелия сосудов с уровнем фактора некроза опухолей. Важную роль эндотелия в обеспечении адекватного компенсаторного ангиогенеза доказывает наличие корреляционной взаимосвязи уровня фактора роста эндотелия сосудов и функционального состояния эндотелия.

Ключевые слова: ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов.

Lishnevskaya V., Melnikov O., Parasyuk E., Timchenko M. Dependence of activity of compensatory physiological angiogenesis of endothelial function in healthy people of different ages // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 53-55.

In order to study the relationship of the activity of compensatory physiological angiogenesis activity of the intravascular inflammation, which is a marker of tumor necrosis factor and NO-synthase activity of the endothelium in healthy people of different age groups were tested 10 people aged 20-29 years, 10 people aged 40-50 years and 15 people aged 60-74 years. These data suggest that with age in healthy elderly people observed reduction in capillarization of tissues, which is not related to the activity of intravascular inflammation, as evidenced by the lack of correlation links the level of vascular endothelial growth factor with the level of tumor necrosis factor.

The important role of endothelium in ensuring an adequate compensatory angiogenesis proves the existence of the correlation relationship levels of vascular endothelial growth factor and endothelial function.

Key words: Angiogenesis, vascular endothelial growth factor.

Загальновідомо, що процес старіння асоціюється з погіршенням функціонування органів та систем організму. Одним із важливих механізмів розвитку системних вік-залежних змін є зниження кількості функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини та зменшення їх діаметру, що сприяє зниженню кровопостачання тканин, розвитку та прогресуванню тканинної гіпоксії та виникненню синдрому капіляротрофічної недостатності [1]. Відомо, що стан капіляризації тканин в значній мірі визначається активністю фізіологічного компенсаторного ангіогенезу, рівень якого з віком майже не досліджений [2].

Зважаючи на те, що основними механізмами активації ангіогенезу є HIF-залежний механізм [3], пов'язаний із наростанням тканинної гіпоксії, активацією перекисного окислення ліпідів та внутрішньосудинного запалення, та ендотелій-залежний механізм, пов'язаний із NO-синтазною активністю ендотелію [4], **метою** нашого дослідження було вивчення взаємозв'язку активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу з активністю внутрішньосудинного запалення, маркером якого є фактор некрозу пухлин, та NO-синтазною активністю ендотелію у практично здорових людей різних вікових груп.

Матеріали і методи. Було обстежено 10 практично здорових людей у віці 20-29 років, 10 практично здорових людей у віці 40-50 років, 15 практично здорових людей у віці 60-74 років. Функціональний стан ендотелію вивчали методом лазерної доплерівської флоуметрії на апараті ЛАКК-2 (Росія). Оцінювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку в області середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя в вихідному стані, а також після проведення функціональної проби зі створенням реактивної гіперемії, яка характеризує здатність ендотелію до синтезу ендотеліальних факторів релаксації. Реактивну гіперемію створювали шляхом пережимання судин плеча протягом 3 хвилин з тиском в манжеті, який на 50 мм рт. ст. перевищував рівень систолічного артеріального тиску, для визначення рівня функції ендотелію та оцінювали % ПМ – відсоток приросту показника мікроциркуляції під час проведення проби. Рівень фактору росту ендотелію судин визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів фірми Bender Medsystems (Австрія). Рівень фактору некрозу пухлин визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів фірми Вектор бест

(Росія). Рівень капіляризації тканин оцінювали шляхом проведення біомікроскопії судин бульбарної кон'юнктиви за допомогою методу телевізійної біомікроскопії на капіляроскопі ТМ-1.

Достовірність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за t-критерієм Ст'юдента. З метою з'ясування характеру та ступеня взаємозв'язку різних показників визначали коефіцієнти кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. При вивченні стану капіляризації тканин в людей різного віку методом біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви було визначено, що в осіб молодого та середнього віку кількість функціонуючих капілярів на одиницю площі суттєво не відрізнялась. В осіб похилого віку спостерігалось достовірне зниження щільності функціонуючих капілярів в порівнянні з групою практично здорових людей молодого та середнього віку. Звертає на себе увагу, що за станом капіляризації тканин обстежені літнього віку розрізнялися і були розподілені на дві групи: із збереженою кількістю функціонуючих капілярів - 60% (ті, у кого кількість функціонуючих капілярів відрізнялась від показника в групі середнього віку не більше ніж на 10%), і із капілярною розрідженістю - 40% обстежених (табл. 1).

Таблиця 1. Кількість функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини у практично здорових людей різного віку за даними біомікроскопії судин бульбарної кон'юнктиви.

| | 20-30 років | 40-50 років | 60-74 роки | |
|---|-------------|-------------|--|--|
| Кількість капілярів в 1 см ² | 12,51±0,45 | 11,32±0,65 | Група осіб похилого віку із збереженою капіляризацією тканин (n=9) | Група осіб похилого віку із зниженою капіляризацією тканин (n=6) |
| | | | 10,18±0,12* | 8,28±0,15*# |

Примітка * - вірогідні зміни порівняно з групою практично здорових осіб молодого віку, p<0,05; # - достовірність різниці в середині групи пацієнтів похилого віку.

Зважаючи на те, що рівень фактору росту ендотелію судин є доведеним показником активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу, нами було вивчено рівень даного показника в групах обстежуваних. Було показано, що у практично здорових людей 40-50 років у порівнянні із групою людей 20-30-річного віку спостерігається незначне підвищення рівню основного медіатора ангіогенезу – фактору росту ендотелію судин, що може бути пов'язано із необхідністю підтримання нормальної перфузії тканин за умов вік-залежних змін метаболізму органів та тканин. При визначенні рівня фактору

росту ендотелію судин в осіб літнього віку обстежені були розподілені на дві підгрупи: у 60% досліджуваних його рівень продовжував зростати відповідно до вікових потреб, а у 40% спостерігалось недостатнє підвищення рівню даного показнику (табл. 2). Слід відзначити наявність кореляційного зв'язку рівня фактору росту ендотелію судин з кількістю функціонуючих капілярів за даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (r=0,38), що свідчить про важливу роль фізіологічного компенсаторного ангіогенезу в забезпеченні достатнього рівня капіляризації тканин при старінні.

Таблиця 2. Рівень фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у практично здорових людей різного віку.

| | 20-30 років | 40-50 років | 60-74 роки | |
|-------------|-------------|-------------|--|--|
| VEGF, пг/мл | 202,5±15,7 | 220,2±11,6 | Група осіб похилого віку із збереженою капіляризацією тканин (n=9) | Група осіб похилого віку із зниженою капіляризацією тканин (n=6) |
| | | | 284,3±13,9* | 242,2±10,2*# |

Примітка * - вірогідні зміни порівняно з групою практично здорових осіб молодого віку, p<0,05; # - достовірність різниці в середині групи пацієнтів похилого віку.

З метою визначення механізмів порушення активності фізіологічного компенсаторного ан-

гіогенезу в осіб літнього віку нами було досліджено взаємозв'язок рівню фактору росту ендотелію судин з кількістю функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини.

теліо судин з рівнем фактору некрозу пухлин та NO-синтазною активністю ендотеліо. Оскільки з віком на тлі зниження активності метаболічних процесів та виснаження системи антиоксидантного захисту спостерігається активація внутрішньосудинного запалення, яке має стимулювати компенсаторний ангиогенез, нами було вивчено взаємозв'язок маркеру внутрішньосудинного запалення (фактору некрозу пухлин) з рівнем

фактору росту ендотеліо судин. Згідно отриманих даних, з віком спостерігалось підвищення рівню фактору некрозу пухлин, однак його рівень в осіб літнього віку з нормальним та зниженим рівнем фактору росту ендотеліо судин не відрізнявся, що свідчить про відсутність стимулюючого впливу внутрішньосудинного запалення на процес фізіологічного компенсаторного ангиогенезу в осіб похилого віку (табл. 3).

Таблиця 3. Рівень фактору некрозу пухлин (TNF) в сироватці крові у практично здорових людей різного віку.

| TNF, пг/мл | 20-30 років | 40-50 років | 60-74 роки | |
|---------------|-------------|-------------|--|--|
| | | | Група осіб похилого віку із збереженою капіляризацією тканин (n=9) | Група осіб похилого віку із зниженою капіляризацією тканин (n=6) |
| | 0,71±0,12 | 0,85±0,13 | 1,55±0,35* | 1,68±0,43* |

Примітка * - вірогідні зміни порівняно з групою практично здорових осіб молодого віку, $p < 0,05$.

При вивченні NO-синтазної активності ендотеліо суттєвих відмінностей рівня ендотеліо-залежної вазодилатації в групі практично здорових людей молодого і середнього віку не спостерігалось. В групі людей похилого віку спостерігалась загальна тенденція до зниження рів-

ня ендотеліо залежної вазодилатації, однак в групі пацієнтів із збереженою капіляризацією тканин функціональний стан ендотеліо був вірогідно вищий, ніж у осіб із низькою щільністю капіляризації тканин (табл. 4).

Таблиця 4. Функціональний стан ендотеліо в групах практично здорових людей різного віку.

| % приросту показника мікроциркуляції | 20-30 років | 40-50 років | 60-74 роки | |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--|--|
| | | | Група осіб похилого віку із збереженою капіляризацією тканин (n=9) | Група осіб похилого віку із зниженою капіляризацією тканин (n=6) |
| | 281,8±4,9 | 269,1±4,6 | 219,3±4,1* | 197,5±3,6*# |

Примітка * - вірогідні зміни порівняно з групою практично здорових осіб молодого віку, $p < 0,05$; # - достовірність різниці в середині групи пацієнтів похилого віку.

При проведенні кореляційного аналізу було з'ясовано, що в осіб похилого віку спостерігається наявність взаємозв'язку рівня фактору росту ендотеліо судин та рівня ендотеліо-залежної вазодилатації ($r=0,39$), що свідчить про важливу роль ендотеліо в забезпеченні адекватного компенсаторного ангиогенезу в осіб літнього віку.

Висновки:

1. З віком у практично здорових людей похилого віку спостерігається зниження кількості функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини. Важливу роль фізіологічного компенсаторного ангиогенезу в забезпеченні достатнього рівня капіляризації тканин при старінні підтверджує наявність кореляційного зв'язку рівня фактору росту ендотеліо судин з кількістю функціонуючих капілярів за даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви.

2. Активність компенсаторного ангиогенезу в осіб похилого віку не пов'язана з активністю внутрішньосудинного запалення, про що свідчить відсутність кореляційного взаємозв'язку рівня фактору росту ендотеліо судин з рівнем фактору некрозу пухлин.

3. Важливу роль ендотеліо в забезпеченні адекватного компенсаторного ангиогенезу при старінні доводить наявність взаємозв'язку рівня фактору росту ендотеліо судин з рівнем ендотеліо-залежної вазодилатації.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Саркисов К.Г. Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина // Проблемы старения и долголетия. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 269-278.
2. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis / P. Carmeliet // Nat Med. – 2009. V. 6 (4). – P. 389–395.
3. Schultz A. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: Significance for the development of the coronary artery collateral circulation / A. Schultz, L. Lavie, I. Hochberg // Circulation. - 1999. – P. 547–552.
4. Dulak, J. Nitric Oxide Induces the Synthesis of Vascular Endothelial Growth Factor by Rat Vascular Smooth Muscle Cells / J. Dulak; A. Józko-wicz; A. Dembinska-Kiec // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – P. 659-666.

Надійшла 17.02.2012 р.
Рецензент: проф. С.А.Кашенко