



УДК 616.131-008.331.1-053.3-092:612.017.1.:616.233/.24-007.17

СЕНАТОРОВА А.С., ЛОГВИНОВА О.Л.

Харьковский национальный медицинский университет

РОЛЬ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ (VEGF, TGF- β_1) И ЦИКЛИЧЕСКОГО ГУАНОЗИНМОНОФОСФАТА В ФОРМИРОВАНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИЕЙ

Резюме. У 82 детей с бронхолегочной дисплазией (от 1 до 36 месяцев скорректированного возраста) исследован уровень VEGF, TGF- β_1 крови и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) мокроты. Выявлено, что у детей с бронхолегочной дисплазией отмечалось достоверное повышение TGF- β_1 ($p < 0,05$) и цГМФ ($p < 0,01-0,001$), снижение VEGF ($p < 0,05$), свидетельствующие о торможении ангиогенеза, активации фиброза и эндотелийзависимых факторов вазодилатации. Доказана достоверная прямая зависимость активации TGF- β_1 крови и цГМФ мокроты, а также обратная корреляция VEGF крови и рЛА, что дало основания думать о легочной гипертензии как о неблагоприятном факторе активации фиброза и торможения ангиогенеза у детей с бронхолегочной дисплазией. Снижение сатурации и парциального давления кислорода умеренно активировало цГМФ, однако цГМФ не обеспечивал достаточного снижения давления в легочной артерии.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, легочная гипертензия, цитокины.

Введение

В течение века проводятся исследования и эксперименты по выявлению причин и механизмов формирования легочной гипертензии (ЛГ). Вместе с тем до сих пор остаются открытыми некоторые аспекты легочной гемодинамики у детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). Не выяснены особенности легочной циркуляции у детей, рожденных в сакулярную стадию, обсуждается возможность роста и восстановления легочного русла в раннем детском возрасте, предикторы формирования хронического легочного сердца. В статье представлены особенности эмбрионального и фетального периодов формирования легочных сосудов, внутриутробная и внеутробная регуляция тонуса, этиология и механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией, а также проведены оригинальные исследования факторов неоваскуляризации, фиброза и вазодилатации у детей с БЛД.

Известно, что пульмональная циркуляция формируется параллельно альвеоляризации [7]. Васкуляризация происходит за счет интеграции эндотелия, мезенхимы и эпителия, окружающих бронхиальные почки, в условиях низкого pO_2 (в сравнении с постнатальным периодом) и зависит от протеинов экстрацеллюлярного матрикса, а также передающих интергиновых рецепторов. С помощью электронной микроскопии в эмбриональном периоде были выяв-

лены примитивные эндотелиальные клетки — предшественники сосудистого эндотелия. Клетки висцеральной мезодермы становились ангиобластами и выстраивались в экстрацеллюлярном матриксе как координирующие клетки (cord-like-клетки). Отмечено, что ангиобласт продуцировал первую генерацию эндотелиальных клеток, не имеющих специфичности. Дочерние клетки ангиобласта имели особенности артериального или венозного отрезка циркуляции. Cord-like-клетки образовывали крупные сосуды за счет комплектования клеток мышц и эндотелия артериальной стенки и формировали капиллярную сеть. Кроме васкулогенеза, cord-like-клетки также координировали рост альвеол [7]. В настоящее время выясняется роль матриксного протеина, рецепторов, факторов промоции, дифференциации и роста в ангиогенезе. Так, меняется концепция пульмональной циркуляции у взрослых с акцентом на особенности ангиогенеза в период внутриутробного развития. Остается открытым вопрос, как клетки выстраиваются и формируют различные функции.

Известно, что формирование сосудов происходит с началом экспрессии примордиальными эндотели-

© Сенаторова А.С., Логвинова О.Л., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

альными клетками бронхиальных почек фетальной печеночной киназы (flk-1) с активацией VEGF [3]. Cord-like эндотелиальные клетки начинают формировать трубку и окружающие кровяные островки. В результате формируется подобие микрососудов. В человеческом эмбрионе с 50-го дня гестации начинается канализация с подходом сосудов из венозного синуса к капиллярам. Около 10 недель формируется примитивная капиллярная сеть и возникает контакт между сетью и венами возле дистальных отделов бронхиальных почек. Затем формируется сосудистая сеть, аккомпанирующая альвеолам. Так, сосуды растут в определенном порядке: капилляры — пульмональные вены — просвет вен — соединение вен с капиллярами — канализация бронхиальных и пульмональных артерий — их соединение с капиллярной сетью. В результате на 19-й неделе капиллярная сеть становится частью альвеолярной стенки, формируя альвеолокапиллярную мембрану [1, 4]. Матриксные протеины обеспечивают связь между мезенхимальными, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Эта связь настолько сильна, что легочная мезенхима без эндотелиальных клеток дегенерирует.

При повреждении клетки сосуда быстро восстанавливаются, а при восстановлении растут анатомически правильно независимо от характера митогена. Ремоделирование сосудов в эмбриональном периоде происходит за счет мышечных клеток сосуда, схожих с эмбриональными [5]. Только внутриутробно возможен рост за счет неоинтимы и меди. После рождения — за счет меди. Пополнение 80 % пула клеток происходит каждые 24 часа. После рождения репликация становится значительно медленнее. Протеины базальной мембраны и матриксные металлопротеиназы играют важную деградирующую и проростовую роль. Доказано, что внутриутробные некоординированные сигналы могут замедлять рост альвеолярного пространства, удерживая нарушение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны после рождения. Малые дозы никотина во время беременности индуцируют легочную гипоплазию с абнормальным развитием циркуляции.

К концу первой половины беременности примитивные бронхи с сосудами и ветками дыхательных путей уже сформированы. С 18-й до 26-й недели гестации альвеолярное пространство увеличивается экспоненциально. В фетальном периоде значительно увеличивается количество генераций артериол (с 5–6 до 40 разветвлений), а легочный объем сосудов увеличивается вдесятеро. Контакт альвеол для обмена происходит на 18–20-й неделе. Для выяснения легочной циркуляции в последние недели беременности исследовано 200 новорожденных с 20–40-й недели гестации. Так, при ультразвукографии объем правой камеры сердца увеличивался на 60 %, а объем крови — на 8 %. Легочный объем повышался быстрее, чем давление в легочных сосудах. У недоношенных отличалось также строение супернуменарных артериол: их было в 3–4 раза больше, и они имели клапан, а также были более чувствительны к NO, 5-гидрокситриптамину, цГМФ и менее — к тромбоксану [5].

Супернуменарные артерии играют важную роль в легочной циркуляции, особенно в последних стадиях фетального развития. Супернуменарные артерии отходят от артерий бронхов и покидают верхушку ацинуса. Затем они попадают в паренхиму, распадаясь на мелкие сосуды, и открываются в капиллярную сеть легких. Супернуменарные артерии являются проводником между эпителием бронхов и альвеолярными септами. Так, супернуменарные — независимый проводник из начала ацинуса.

Рост сосудов зависит от нормальной оксигенации. При низкой оксигенации возникает торможение роста. Гипоксическая пульмональная вазоконстрикция описывается у новорожденных 30–36 недель гестации. Наиболее очевидная субстанция, которая контролирует фетальную легочную циркуляцию, — давление в легочной артерии (рЛА). Низкое давление в легочной артерии поддерживается высоким артериальным тономусом легочных артерий, необходимым внутриутробно. После рождения высокое артериальное давление снижается за счет снижения тонуса сосудов. В исследованиях J. Rasanen доказано увеличение объема крови в пульмональной артерии у плода 31–36 недель, уменьшение потока по артериальному протоку и овальному окну при вдыхании матерью высокооксигенированной смеси [5]. У плодов 20–26 недель гестации данные изменения не происходили. На основании этого сделаны выводы, что фетальная кислородозависимая регуляция легочной циркуляции развивается с 31-й недели гестации. Фетальные механизмы пульмонального васкулярного контроля, такие как NO и калиевые ионные каналы, также отличаются от внеутробных. Высокое давление кислорода в фетальных легких активирует кальцийчувствительные калиевые каналы (K_{Ca}) и позволяет калиевым ионам вытекать из клеток гладкой мускулатуры, что способствует вазодилатации. Хотя K_{Ca} -каналы являются медиаторами, вазодилатации способствует NO, синтезирующийся медиаторами эндотелия. В более поздние сроки гестации синтез NO обеспечивается гладкой мускулатурой (рис. 1). NO — самый мощный вазодилатор. В эндотелиальных клетках существуют ферменты нитритоксинтазы (eNOS), которые катализируют продукцию эндотелиальными клетками NO, конвертируя кислоту амниона, L-аргинин (L-arg), в цитрулин. NO продуцируется эндотелиальными клетками, легко проходит в медию, вызывая релаксацию гладкой мускулатуры сосудов. МРНК для eNOS появляется в легочных артериях овец в последние дни первой половины гестации и играет важную роль в фетальном легочном вазомоторном контроле. Сигнал от МРНК к eNOS и активация появляются в последние дни беременности. Более того, eNOS контролирует нормальное васкулярное развитие [5].

Доказана взаимосвязь pO_2 с вазодилатацией через NO. Кислород активирует NO в эндотелии, однако эффект его краткосрочен. При опытах с острой гипероксией выявлено 2-кратное увеличение потока крови и резистентности сосудов. Однако через 2 часа

поток и резистентность возвращаются к прежним параметрам.

Транзиторная вазодилатация обусловлена ацетилхолином. Усиливается эффект цГМФ (расслабление гладкой мускулатуры сосудов) и другими эндотелиальнозависимыми вазодилататорами, такими как гистамин, брадикинин, толазолин. Вазодилататоры способствуют закрытию артериального протока через активацию эндотелиальных факторов.

Еще один важный вазодилататор — эндотелин-1, пептид, который регулируется через эндотелин-А-рецепторы (ЕТа) (вазоконстрикторы) или эндотелин-В-рецепторы (ЕТв) (вазодилататоры). Рецепторы расположены по ходу легочных капилляров. Максимальное количество достигается к рождению. При исследовании эндотелиновых рецепторов у плодов блокада ЕТа-рецепторов индуцирует вазодилатацию, а ЕТв-рецепторов — не имеет эффекта. На основании этого исследователи предполагают, что баланс рецепторов в фетальном периоде направлен в сторону вазоконстрикции. ЕТа-рецепторы выявляются в ранние сроки, увеличение ЕТв-рецепторов происходит в поздние сроки гестации. Обнаружена редукция рецепторов ЕТв эндотелина после рождения у детей с ЛГ. Постоянная блокада ЕТв-рецепторов способствует повышению уровня эндотелина-1 [5].

В ходе изучения патогенеза легочной гипертензии была проведена острая внутриутробная компрессия артериального протока овцам. При этом увеличивался выброс из правого желудочка, немедленно увеличивалось давление в правом желудочке, активировались эндотелиальнозависимые механизмы вазодилатации. Данные изменения сохранялись около 2 часов. Назначение кислорода при острой компрессии вызывало длительную вазодилатацию. При хронической компрессии артериального протока в течение 9–14 дней и последующем назначении кислорода матери вазодилатирующего эффекта выявлено не было. И более того, достаточная вазодилатация не происходила вплоть до рождения. Гипоксемия выявлялась, несмотря на вентиляцию матери 100% кислородом. Ягнята, рожденные после дуктальной компрессии внутриутробно, несколько дней сохраняли ЛГ, гипоксию, низкое давление в легких. Инфузия ацетилхолина, эндотелиальнозависимых вазодилататоров недоста-

точно уменьшала ЛГ, сохранялась резистентность гипоксемии. Введение эндотелиальнонезависимых вазодилататоров (натрийуретический пептид) и добавление NO в дыхательные пути дилатировали легочную артерию. Таким образом, выявлена активация эндотелиальных факторов без вазодилатации и также важная роль эндотелия в тоне легочных сосудов. Большая способность к вазоконстрикции сохранялась и после рождения, способность к вазодилатации была недостаточной.

Таким образом, состояние эндотелия — ключ к ЛГ. Фетальная артериальная стенка имеет огромные способности к репликации, что обусловлено наличием специфического изоэнзима протеинкиназы С (PKC), который имеет место в фетальном периоде и исчезает или уменьшается у взрослых. Фетальные мышечные клетки и фибробласты демонстрируют более выраженную репликацию на гипоксию, чем клетки взрослых, а сосудистая стенка хуже откликается на экзогенные митогены. В фетальной сосудистой стенке выше апоптоз и метаболизм матрикса, а гладкомышечные клетки полифункциональны. Особенностью матриксного внутриутробного синтеза является более выраженная стимуляция фибронектина, эластина с продолжением абнормального стимула в неонатальный период, и повышенной чувствительностью к стимуляции в раннем детском возрасте. Недоношенные более значительно реагируют вазоконстрикцией на гипоксемию, а легочная гипертензия сохраняется еще в течение длительного времени после низкого pO_2 . Высокое давление в ЛА более быстро, чем у взрослых, вызывает констрикцию сосудистой стенки, включая пролиферацию фибробластов, синтез соединительной ткани, активацию цитокинов и митогенов, матриксного протеина и трансформацию в фибробласты, которые откладываются на протяжении пульмональной артерии. Хроническая гипоксия способствует запуску длительного фиброобразования. Кроме того, любое повреждение сосудистой стенки артерии в последующем еще более активирует выброс фибробластов, способствует неомускулинизации сосудов и увеличению меди.

Данные, представленные выше, доказывают необходимость изучения тону сосудов у детей с бронхолегочной дисплазией, родившихся раньше срока и находившихся под влиянием факторов, способствующих внутриутробному торможению роста сосудистой стенки и механизмов регуляции сосудистого тону.

Цель: усовершенствование диагностики причин и механизмов формирования легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией путем изучения возрастной динамики VEGF, TGF- β_1 и цГМФ, а также их взаимосвязи с гипоксией и кислотно-щелочным состоянием крови и давлением в легочной артерии.

Материалы и методы

Обследовано 82 ребенка в возрасте 1–36 месяцев с бронхолегочной дисплазией (основная группа), находившихся в центре диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии, за период 2007–2013 гг.

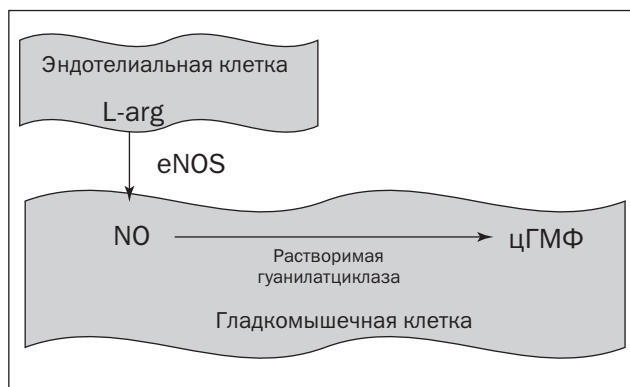


Рисунок 1. Схема синтеза вазодилататоров в эндотелиальной стенке

Диагноз «бронхолегочная дисплазия» был установлен согласно международной классификации болезней X пересмотра. В качестве группы сравнения наблюдались 24 ребенка в возрасте 1–36 месяцев, которые были рождены недоношенными, имели респираторные расстройства, но не сформировали бронхолегочную дисплазию. Обследованные были рождены в разные сроки гестации. Для рандомизации выборки вычислялся скорректированный возраст по формуле: $A(\kappa) = -40 + (A(\Gamma) + A(\Pi)) / 4$, где $A(\kappa)$ — скорректированный возраст; $A(\Gamma)$ — гестационный возраст в неделях; $A(\Pi)$ — паспортный возраст в неделях. Сатурация кислорода определялась с помощью пульсоксиметрии (аппарат «ЮТАСОК-СИ-201»). Кислотно-основное состояние крови анализировалось с помощью анализатора газов крови AVL-5. Давление в ЛА определялось с помощью эхокардиографии с доплеровским эффектом. Ростовые факторы (VEGF и TGF- β_1) определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови, цГМФ индуцированной мокроты — методом ИФА после индукции 3% NaCl. Проведена статистическая обработка данных методом непараметрической статистики: определена медиана и квартили, достоверность — по методу Колмогорова — Смирнова, корреляция — по методике Спирмена.

Результаты и их обсуждение

У детей с бронхолегочной дисплазией выявлено достоверное повышение TGF- β_1 в сыворотке крови во всех возрастных группах ($p < 0,05$) (табл. 1), что свидетельствует в пользу активации фиброобразования и торможения онтогенеза легких на протяжении первых 3 лет жизни, с отсутствием тенденции к снижению TGF- β_1 к трем годам жизни. Причем отмечается некоторый рост данного показателя на 3-м году жизни.

Выявлена зависимость между TGF- β_1 и показателями SatO₂, pCO₂, давления в легочной артерии (табл. 2). Данные позволяют сделать вывод о прямой достоверной зависимости активации фиброза и тор-

можения онтогенеза легких от повышенного давления в легочной артерии. Таким образом, повышенное давление в легочной артерии можно считать предиктором неблагоприятного исхода бронхолегочной дисплазии с формированием пневмофиброза. Сниженная SatO₂, вероятно, активирует фетальные мышечные клетки и фибробласты, что подтверждается достоверной зависимостью от TGF- β_1 ($p < 0,05$). Высокая активность TGF- β_1 нами рассматривается как результат гипоксии, учитывая возможность длительного сохранения направленности эндотелия на фиброз и вазоконстрикцию после перманентных эпизодов гипоксии. Данные требуют дальнейшего изучения для выявления сроков сохранения вазоконстрикции у детей с БЛД после гипоксии и влияния на обструкцию сосудистого русла кислородзависимых и эндотелий-зависимых механизмов.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF был ниже у детей с БЛД. Показатели снижались достоверно со 2-го года жизни в основной группе ($p < 0,05$). Мы расценивали данные как торможение cord-like рецепторами активации VEGF, а следовательно, и роста сосудов на протяжении первых трех лет жизни у детей с бронхолегочной дисплазией. При проведении корреляции уровня сосудистого эндотелиального фактора роста с уровнем давления в легочной артерии также выявлены достоверные связи ($p < 0,05$). Таким образом, повышенное давление в легочной артерии тормозило рост сосудов легких. Учитывая данные литературы о склонности к преобладанию вазоконстрикции у недоношенных детей, можно сделать вывод, что замедление ангиогенеза снижало объем легочного сосудистого русла, повышало давление в легочных сосудах и способствовало нарушению матриксного синтеза.

Уровень цГМФ мокроты, мощного вазодилатора, был значительно повышен во всех возрастных группах (табл. 1) и наиболее достоверно коррелировал с высоким давлением в легочной артерии. На основании этого можно думать о гиперактивации сосудистых эндотелийзависимых факторов вазодилатации в ответ

Таблица 1. Показатели общего уровня VEGF и TGF- β_1 в сыворотке крови у детей с БЛД и обследованных группы сравнения

	Корректированный возраст					
	1–12 месяцев		13–24 месяца		25–36 месяцев	
	Основная группа, n = 31 [Lq; Uq]	Группа сравнения, n = 11 [Lq; Uq]	Основная группа, n = 26 [Lq; Uq]	Группа сравнения, n = 10 [Lq; Uq]	Основная группа, n = 25 [Lq; Uq]	Группа сравнения, n = 9 [Lq; Uq]
TGF- β_1 (пг/мл)	686,81 [541,21; 821,31]	626,37 [513,73; 747,27] * $p < 0,05$	671,7 [486,26; 854,4]	575,55 [469,78; 708,79] * $p > 0,05$	763,74 [612,63; 868,13]	678,57 [483,52; 697,81] * $p < 0,05$
VEGF (пг/мл)	98,78 [83,9; 163,57]	99,84 [96,65; 100,9] * $p > 0,05$	105,68 [83,9; 155,07]	109,4 [86,28; 183,7] * $p < 0,05$	99,8 [83,97; 147,63]	105,15 [91,34; 118,96] * $p < 0,05$
цГМФ	12,5 [9,3; 14,6]	9,3 [8,9; 9,5] * $p < 0,01$	18,35 [16,6; 22,4]	7,2 [4,8; 9,6] * $p < 0,001$	29,5 [26,7; 32,5]	6,95 [5,1; 8,8] * $p < 0,001$

Примечание: * — достоверность при сравнении показателей основной группы и группы сравнения.

Таблиця 2. Коррелятивні зв'язи VEGF і TGF- β_1 в сировотці крові і цГМФ в індуцированній мокроті з давлением в легочній артерії (рЛА), сатурацією кислорода (SatO₂) і показателями кислотно-основного стану крові у дітей з БЛД (n = 82)

	рЛА	SatO ₂	pO ₂	pCO ₂	BE	pH	Ht
TGF- β_1 (пг/мл)	r = 0,541, *p < 0,05	r = -0,424, *p < 0,05	r = -0,313, p > 0,05	r = 0,457, p < 0,05	r = -0,203, p > 0,05	r = 0,141, p > 0,05	r = -0,03, p > 0,05
VEGF (пг/мл)	r = -0,436, *p < 0,05	r = 0,324, p > 0,05	r = 0,353, p > 0,05	r = 0,257, p > 0,05	r = -0,113, p > 0,05	r = 0,245, p > 0,05	r = -0,15, p > 0,05
цГМФ	r = 0,768, *p < 0,01	r = -0,401, *p < 0,05	r = -0,432, *p < 0,05	r = 0,411, p < 0,05	r = 0,012, p > 0,05	r = 0,181, p > 0,05	r = -0,124, p > 0,05

Примечание: * — достовірність при порівнянні показателів основної групи і групи порівняння.

на підвищення тиску в легочній артерії у дітей з бронхолегочною дисплазією. Відсутність суттєвого зниження тиску в відповідь на вазодилататори дозволяє передположити невідповідність рецепторів вазодилататорів у данної категорії дітей. Гіпоксія і гіперкапія також впливали на рівень цГМФ в мокроті (p < 0,05). Причому існувала достовірно негативна залежність кислорода від рівня цГМФ, на основі чого можна говорити про стимуляцію вазодилататорів у дітей з БЛД підвищеним тиском кислорода і навпаки.

Висновки

У дітей з бронхолегочною дисплазією відзначалося достовірне підвищення TGF- β_1 (p < 0,05) і цГМФ (p < 0,01–0,001), зниження VEGF (p < 0,05), свідчать про затримку ангіогенезу, активації фіброзу і ендотеліозалежних факторів вазодилататорів з 1-го до 36-го місяця корригированного віку. Виявлено достовірну пряму залежність активації TGF- β_1 крові і цГМФ мокротиння, а також зворотна кореляція VEGF крові і рЛА. Таким чином, легочна гіпертензія є небажаним фактором активації фіброзу і затримки ангіогенезу

у дітей з БЛД. Зниження сатурації і парціального тиску кислорода помірно активувало цГМФ, однак цГМФ у дітей з БЛД не забезпечував достатнього зниження тиску в легочній артерії.

Список літератури

1. Chen H. TGF- β receptor II in epithelia versus mesenchyme plays distinct roles in the developing lung / Zhuang F., Liu Y-H., Xu B., del Moral P., Deng W., Chai Y., Kolb M., Gaudie J., Warburton D. // *Eur. Respir J.* — 2008. — 32 (2). — 285-295.
2. Groenman F. Hypoxia-inducible Factors in the First Trimester Human Lung // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry.* — 2007. — 55 (4). — 355-363.
3. Harkaitz B. Effects of Visual Experience on Vascular Endothelial Growth Factor Expression during the Postnatal Development of the Rat Visual Cortex Cereb // *Cortex.* — 2008. — 18 (7). — 1630-1639.
4. Morrissey E.E. Cell-Regeneration Molecules Essential Signals for Early Lung Development // *Penn Medicine News.* — 2009. — 3. — 45-58.
5. Peacock J., Rubin L.J. Pulmonary circulation. — New York: Oxford University Press Inc., 2004. — 614.
6. Wigglesworth J.S. Experimental study system on fetal lung development. Influence of the central nervous // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — 1190-1198.
7. Афанасьєва Ю.И., Кузнецов С.Л., Юрина Н.А. Гистология, цитология і ембріология. — М.: Медицина, 2006. — 765.

Получено 19.06.13 □

Сенаторова А.С., Логвинова О.Л.
Харківський національний медичний університет

РОЛЬ РОСТОВИХ ФАКТОРІВ (VEGF, TGF- β_1) І ЦИКЛІЧНОГО ГУАНОЗИНМОНОФOSFATУ У ФОРМУВАННІ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Резюме. У 82 дітей із бронхолегеневою дисплазією (від 1 до 36 місяців коригованого віку) досліджено рівень VEGF, TGF- β_1 крові і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) мокротиння. Виявлено, що в дітей з бронхолегеневою дисплазією відзначалося вірогідне підвищення TGF- β_1 (p < 0,05) і цГМФ (p < 0,01–0,001), зниження VEGF (p < 0,05), що свідчить про гальмування ангіогенезу, активацію фіброзу і ендотеліозалежних факторів вазодилататорів. Доведено вірогідну пряму залежність активації TGF- β_1 крові і цГМФ мокротиння, а також зворотна кореляція VEGF крові та рЛА, що дало підстави думати про легеневу гіпертензію як про несприятливий фактор активації фіброзу і гальмування ангіогенезу в дітей із бронхолегеневою дисплазією. Зниження сатурації та парціального тиску кисню помірно активувало цГМФ, однак цГМФ не забезпечував достатнього зниження тиску в легеневій артерії.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, діти, легенева гіпертензія, цитокіни.

Senatorova A.S., Logvinova O.L.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

THE ROLE OF GROWTH FACTORS (VEGF, TGF- β_1) AND CYCLIC GUANOSINE MONOPHOSPHATE IN THE FORMATION OF PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Summary. In 82 children with bronchopulmonary dysplasia (from 1 to 36 months of corrected age) we investigated the level of VEGF, TGF- β_1 in blood and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in sputum. It was revealed that children with bronchopulmonary dysplasia had a significant increase in TGF- β_1 (p < 0.05) and cGMP (p < 0.01–0.001), reduced VEGF (p < 0.05), indicating inhibition of angiogenesis, activation of fibrosis factors and endothelium-dependent vasodilation. Reliable direct dependence of activation of TGF- β_1 in blood and cGMP in sputum, as well as inverse correlation between VEGF in blood and rLA had been proved, which gave reason to think of pulmonary hypertension as an adverse factor in fibrosis activation and angiogenesis inhibition in children with bronchopulmonary dysplasia. Reduced oxygen saturation and oxygen partial pressure moderately activated cGMP, but did not provide a sufficient reduction of pressure in the pulmonary artery.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, children, pulmonary hypertension, cytokines.