
ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-018.74-092:[612.017.1: 612.014]

Г.В. Демиденко

Харківський національний медичний університет

ВІКОВІ І ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОМАРКЕРІВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Активність ендотеліального судинного фактора росту у хворих на гіпертонічну хворобу статистично достовірно перевищувала таку в групі контролю й підвищувалась пропорційно тривалості хвороби. У хворих зрілого віку рівень VEGF був статистично меншим, ніж в групі хворих похилого віку. Показники VEGF у жінок були вищими, ніж у чоловіків, але чоловіки зрілого віку мали достовірно вищу активність VEGF (супроводжувалась змінами в ліпідному спектрі), ніж жінки тієї ж вікової категорії, а в групі похилого віку – навпаки.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, ендотеліальний судинний фактор росту, гендерні особливості, старіння.*

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним із найважливіших чинників структурно-функціональних змін в артеріях, що призводять до виникнення атеротромботичних ускладнень у різних відділах артеріального русла. Головну роль у патогенезі атеросклеротичного ураження артерій відіграє мультифункціональний цитокін – судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), що продукується різними типами клітин – макрофагами, фібробластами, лімфоцитами, поліморфноядерними клітинами, ендотеліальними та гладеньком'язовими клітинами, тромбоцитами [1]. VEGF сприяє диференціації мононуклеарних клітин-попередників (CD34⁺) в ендотеліальних клітинах. Експериментальні і клінічні дослідження показали, що VEGF сприяє міграції макрофагів, інгібує проліферацію гладеньком'язових клітин, що є ключовим фактором для прогресування атеросклерозу. В той же час показано, що VEGF має й протекторні властивості, але в досить низькій концентрації [2].

Слід зазначити, що переважна більшість досліджень стосується вивчення вмісту VEGF і його лізоформ (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C) та їх зв'язку з іншими серцево-судинними факторами ризику у пацієнтів із ГХ і супутнім ЦД 1-го типу [3, 4]. Окремі роботи присвячені вивченню рівня VEGF при ожирінні та артеріальній гіпертензії без супутніх захворювань [5, 6]. Нещодавні дослідження продемонстрували, що підвищені показники VEGF спостерігають у сироватці пацієнтів із ГХ або ЦД 2-го типу,

що страждають на ожиріння. [7]. Групою дослідників ще у 2006 р. було продемонстровано ключову роль VEGF у прогресуванні атеросклерозу в ароЕ-дефіцитних мишей і кроликів із гіперхолестериновою дієтою [8].

Активно дискутуються питання щодо активності VEGF у різному віці. Багато дослідників в експерименті вивчають ефекти VEGF щодо виразності атеросклеротичних проявів і експресії цього цитокіну.

Метою даного дослідження було вивчення вікових і гендерних особливостей активності VEGF у хворих на ГХ.

Матеріал і методи. Обстежено 72 хворих на ГХ II стадії 1-го – 3-го ступеня. 37,5% хворих на ГХ мали поєднану патологію (ГХ і ЦД 2-го типу). Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC) 20 р. [9]. Контрольну групу склали 10 здорових добровольців, порівнянних за статтю і віком.

Окружність талії (ОТ) вимірювали в положенні стоячи, на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки і гребенем клубової кістки по середньоаксіялярній лінії. Тип розподілу жирової тканини визначали шляхом вимірювання окружності талії. Співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс Т/С) використовувалося як додатковий критерій, що характеризує тип розподілу жирової тканини. Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження за-

бирали із ліктвової вени вранці натще не раніше як за 12 годин голодування. Вміст VEGF визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів «Вектор-Бест» (Росія). Ліпідний спектр крові визначали за концентраціями загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$, де $\text{ТГ}/2,22$ — вміст ХС у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) [10].

Отримані дані були статистично оброблені з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу, методу ANOVA. Кореляційний аналіз за умови нормального розподілу даних проводився з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона (r), у разі невідповідності нормальному розподілу – з визначенням величини рангової кореляції Спірмена (R). Розбіжності між порівнювальними показниками та групами визнавали достовірними при значенні довірчого інтервалу більш чи рівному 95% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що рівень VEGF був статистично значуще вищим у хворих на ГХ у порівнянні з групою контролю: $(333,94 \pm 16,49)$ і $(245,33 \pm 8,47)$ пкг/мл відповідно.

У загальній виборці хворих особи похилого віку згідно класифікації ВООЗ [середній вік $(63,23 \pm 0,49)$ років] склали 52,7%, зрілого віку [середній вік $(50,78 \pm 1,07)$ років] – 47,3%. Показники VEGF у плазмі хворих похилого віку були статистично вищими, ніж у хворих зрілого віку: $(358,00 \pm 26,4)$ проти $(305,37 \pm 16,98)$ пкг/мл, $p < 0,05$.

Винайдено гендерні особливості активності VEGF у хворих на ГХ. Кількість жінок становила 55,5%, чоловіків – 44,5%. Середній вік пацієнтів жіночої статі складав $(27,77 \pm 1,20)$ року, чоловічої – $(57,23 \pm 1,47)$ року. Активність VEGF у жінок була вищою, ніж у чоловіків: $(348,49 \pm 25,83)$ проти $(314,54 \pm 17,05)$ пкг/мл. В групі чоловіків встановлений достовірний кореляційний зв'язок VEGF із індексом Т/С ($R = 0,31$; $p < 0,05$).

Автори [11] відмітили більшу активність у жінок, ніж у чоловіків, що, можливо, пов'язано із гормональним фоном.

У той же час інші дослідники винайшли, що концентрація VEGF вище у чоловіків [(229 ± 147) пг/мл], ніж у жінок [(182 ± 112) пг/мл] [6], причому у тих, які палять, вище, ніж у тих, які не палять.

Аналіз активності VEGF показав, що вона підвищувалась пропорційно тривалості хворо-

би (табл. 1). У хворих зрілого віку активність VEGF була меншою, ніж у хворих похилого віку. Найнижчі показники VEGF виявлені в групі пацієнтів зрілого віку при тривалості хвороби від 1 до 5 років ($p < 0,05$). В групі хворих похилого віку достовірної різниці між показниками активності VEGF в залежності від тривалості ГХ не виявлено.

Згідно розподілу за ступенем підвищення артеріального тиску активність VEGF зростала пропорційно підвищенню САТ. Так, в групі із 1-м ступенем ГХ показник VEGF становив $(327,21 \pm 39,02)$ пкг/мл, з 2-м – $(339,73 \pm 41,82)$ пкг/мл, з 3-м ступенем – $(356,84 \pm 20,80)$ пкг/мл. Відмічений достовірний негативний кореляційний зв'язок VEGF із рівнем ендотеліальної синтази оксиду азоту ($R = -0,52$; $p < 0,05$).

Аналіз даних лабораторного та інструментального обстеження хворих на ГХ (табл. 2) показав, що у чоловіків зрілого віку активність VEGF достовірно вища, ніж у жінок, а в групі похилого віку – навпаки. Можливо, даний феномен пов'язаний із гормональним фоном жінок різних вікових категорій. В групі хворих із тривалістю захворювання 6–10 років встановлено кореляційний зв'язок VEGF із рівнем САТ ($R = 0,59$; $p < 0,05$), а в групі хворих із тривалістю ГХ 11–15 років VEGF корелював із рівнем ХС ЛПВЩ ($R = -0,62$; $p < 0,05$).

Підвищення активності VEGF у чоловіків зрілого віку супроводжувалось також більш високими рівнями як САТ, так і ДАТ. Антропометричні дані, такі як маса, окружність талії та стегон, індекс Т/С, також вищі у чоловіків, ніж у жінок тієї ж вікової групи.

У чоловіків зрілого віку експресія VEGF супроводжувалась дисліпопротеїдемією та підвищеними рівнями ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ у порівнянні із жінками цієї ж вікової групи.

В групі похилого віку, незважаючи на те, що у жінок активність VEGF вища, ніж у чоловіків такої вікової групи, зміни ліпідного обміну більш виражені у чоловіків. Значення САТ і ДАТ також вищі у чоловіків. К. Kimura [12] виявив кореляцію VEGF із рівнем тромбоцитів, лейкоцитів та вмістом ХС ЛПВЩ в крові. Дослідниками [13] встановлено, що введення VEGF тваринам із ішемією міокарда відновлювало функцію ендотелію у тварин з нормальним ліпідним обміном й не змінювало функцію ендотелію у тварин, що знаходяться на дієті, яка містить багато холестерину. Це можна пояснити оксидантним стресом внаслідок підвищення окислених ЛПНЩ, розвитком гіпоксії, дисбалансом у системі оксиду азоту.

Отже, активність VEGF у хворих на ГХ статистично достовірно перевищувала таку групи

Таблиця 1. Активність VEGF у хворих зрілого та похилого віку в залежності від тривалості ГХ, (M±SE) кг/мл

Тривалість ГХ, років	Хворі зрілого віку (n=34)	Хворі похилого віку (n=38)
1–5	292,83±29,48	384,59±27,63
6–10	312,67±24,17	324,99±50,23
1–15	369,99±40,67	382,22±50,43
16–30	329,60±43,83	351,96±46,36

Таблиця 2. Дані лабораторного та інструментального обстеження хворих на гіпертонічну хворобу різного віку і статі (M±SE)

Показник	Хворі зрілого віку (n=34)		Хворі похилого віку (n=38)	
	чол.	жін.	чол.	жін.
VEGF, пкг/мл	326,79±23,80	281,08±23,44	298,53±24,43	388,93±36,90
САТ, мм рт.ст.	159,71±3,42	150,15±3,89	162,00±7,95	159,63±4,15
ДАТ, мм рт.ст.	95,14±1,84	91,53±2,22	92,36±3,53	94,18±2,11
Маса, кг	89,78±4,57	81,46±3,60	93,09±3,58	78,68±2,98
ОТ, см	102,00±4,28	99,00±3,14	108,81±3,33	100,45±2,92
ОБ, см	105,5714±1,73	111,2308±2,47	106,8182±2,24	110,95±2,40
ОТ/ОБ	0,96±0,01	0,88±0,02	1,01±0,02	0,90±0,01
ХС, ммоль/л	5,69±0,42	5,01±0,19	5,25±0,35	4,88±0,15
ТГ, ммоль/л	2,66±0,17	2,26±0,20	1,73±0,33	1,56±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,15±0,08	1,15±0,06	1,17±0,07	1,22±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,31±0,33	2,83±0,20	3,29±0,25	2,95±0,14
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,21±0,07	1,03±0,09	0,78±0,15	0,71±0,07

контролю й підвищувалась пропорційно тривалості хвороби. У хворих зрілого віку рівень VEGF був статистично меншим, ніж у групі похилого віку. Показники VEGF у жінок були вищими, ніж у чоловіків, але детальний аналіз показав, що чоловіки зрілого віку мали достовірно вищу активність VEGF, ніж жінки тієї ж вікової категорії, а в групі похилого віку – навпаки.

Висновки

1. Перебіг гіпертонічної хвороби супроводжується достовірним підвищенням ендотеліального судинного фактора росту, що свідчить про ураження органів-мішеней із перебудовою судинної стінки.
2. Прогресування гіпертонічної хвороби характеризується наростанням активності ендотеліального судинного фактора росту пропорційно тривалості захворювання.
3. У чоловіків зрілого віку показники ендотеліального судинного фактора росту достовірно перевищували такі у жінок того ж самого віку і супроводжувалися змінами в ліпідному спектрі.
4. У жінок похилого віку підвищився рівень ендотеліального судинного фактора росту, що може бути пов'язано із гормональною перебудовою.

Список літератури

1. Molecular imaging of vascular endothelial growth factor receptors in graft arteriosclerosis / J. Zhang, M. Razavian, S. Tavakoli [et al.] // *ATVBAHA*. – 2012. – Vol. 32(8). – P. 1849–1852.
2. Tsutsumi Y. Double face of VEGF / Y. Tsutsumi, W. Douglas, D.W. Losordo // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1248–1250.
3. Vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension / W.C. Tsai, Y.H. Li, Y.Y. Huang [et al.] // *Clin. Scin*. – 2005. – Vol. 109 (1). – P. 39–43.
4. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans / J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán, A. Rodríguez [et al.] // *J. Nutr. Biochem*. – 2010. – Vol. 21 (8). – P. 774–780.
5. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects [et al.] / S. Miyazawa-Hoshimoto, K. Takahashi, H. Bujo [et al.] // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46 (11). – P. 1483–1488.
6. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents [et al.] / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice [et al.] // *Nutrition*. – 2011. –

- Vol. 22. – P. 142–151.
7. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function / W. Lieb, R. Safa, E.J. Benjamin [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1121–1127.
 8. VEGF-A, VEGF-D, VEGF R1, VEGF R2, NF- κ B and RAGE in atherosclerotic lesions of diabetic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits / H. Roy, Sh. Bhardwaj, M. Babu [et al.] // FASEB J. – 2006. – Vol. 20. – P. 2159–2161.
 9. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
 10. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders / A.M. Gotto. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. – 238 p.
 11. Serum VEGFs as a prognostic factor of atherosclerosis / K. Kimura, T. Hashiguchi, T. Deguchi [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 194. – P. 182–188.
 12. Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor A and C levels in human subjects / H. Wada, S. Ura, S. Kitaoka [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (12). – 6 p.
 13. Hypercholesterolemia reduces collateral artery growth more dominantly than hyperglycemia or insulin resistance in mice / V. Weel, M. Vries, P.J. Voshol [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1811–1820.

A.V. Демиденко

**ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ БИОМАРКЕРОВ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО
ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Активность эндотелиального сосудистого фактора роста у больных гипертонической болезнью статистически достоверно превышала такую в группе контроля, а также повышалась пропорционально длительности заболевания. У больных зрелого возраста уровень VEGF был статистически достоверно меньшим, нежели в группе пожилого возраста. Показатели VEGF у женщин были выше, чем у мужчин, но у мужчин зрелого возраста активность фактора роста была выше (сопровождалась изменениями липидного спектра), чем у женщин, а в группе пожилого возраста – наоборот.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальный сосудистый фактор роста, гендерные особенности, старение.

G.V. Demydenko

**AGE AND GENDER PECULIARITIES
OF MARKERS OF THE ATHEROSCLEROTIC
AFFECTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL
HYPERTENSION**

Vascular endothelial growth factor was significantly higher in patients with essential hypertension in compare to control group. It increases according duration of the disease. Middle age people had less active VEGF than elder ones. VEGF levels were higher in women than in men, but middle age men had more active VEGF (it accompanied by lipid changes also) than women, and in elder people vice versa.

Key words: essential hypertension, vascular endothelial growth factor, gender peculiarities, aging.

Поступила 27.08.12

УДК 616.12-008.313+616-008.318

Д.О. Кучеренко

Харьковский национальный медицинский университет

**ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Изложены современные подходы к лечению фибрилляции предсердий, в том числе у больных сахарным диабетом. Результаты проведенных исследований показали важность дифференцированного лечения антиаритмическими препаратами с учётом формы мерцательной аритмии. Показаны возможности лечения больных с помощью новых антиаритмических средств.

© Д.О. Кучеренко, 2012