

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІЮ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ АКТИВНОСТІ ФІЗІОЛОГІЧНОГО КОМПЕНСАТОРНОГО АНГІОГЕНЕЗУ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ РІЗНОГО ВІКУ

О. І. Парасюк

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Резюме. В статті представлені матеріали обстеження 45 практично здорових осіб, віком 20–74 роки, у яких вивчали функціональний стан ендотелію, рівень фактору росту ендотелію судин (VEGF), рівень фактору некрозу пухлин (TNF), рівень капіляризації тканин, та оцінювали морфофункціональний стан міокарду. Доведено, що з віком у практично здорових людей похилого віку спостерігається зниження кількості функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини. Важливу роль ендотелію в забезпеченні адекватного компенсаторного ангіогенезу при старінні доводить наявність взаємозв'язку рівня фактору росту ендотелію судин з рівнем ендотелійзалежної вазодилатації.

Ключові слова: компенсаторний ангіогенез, фактор некрозу пухлин, NO-синтазна активність ендотелію, капіляризація тканин, ендотелійзалежна вазодилатація.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ОБЕСПЕЧЕНИИ АКТИВНОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЕНСАТОРНОГО АНГИОГЕНЕЗА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

А. И. Парасюк

Резюме. В статье представлены материалы обследования 45 практически здоровых лиц, возрастом 20–74 года, в которых изучали функциональное состояние эндотелия, уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), уровень фактора некроза опухолей (TNF), уровень капилляризации тканей, и оценивали морфофункциональное состояние миокарда. Доказано, что с возрастом у практически здоровых людей преклонного возраста наблюдается снижения количества функционирующих капилляров на единицу площади ткани. Важную роль эндотелия в обеспечении адекватного компенсаторного ангиогенеза при старении доказывает наличие взаимосвязи уровня фактора роста эндотелия сосудов с уровнем эндотелийзависимой вазодилатации.

Ключевые слова: компенсаторный ангиогенез, фактор некроза опухолей, NO-синтазная активность эндотелия, капилляризация тканей, эндотелийзависимая вазодилатация.

ROLE OF ENDOTHELIUM PROVIDING ACTIVITY OF PHYSIOLOGICAL COMPENSATORY ANGIOGENESIS IN HEALTHY PERSONS OF VARIOUS AGES

O. I. Parasyuk

Summary. The article presents the survey 45 healthy persons aged 20–74 years who have studied the functional state of the endothelium, the level of vascular endothelial growth factor (VEGF), levels of tumor necrosis factor (TNF), level capillarisation of tissues, and evaluated the morphofunctional state of the myocardium. It is shown that with age in healthy elderly decrease the number of functioning capillaries per unit area of tissue. Important role of endothelium in ensuring adequate compensatory angiogenesis in aging shows the relationship level of vascular endothelial growth factor levels with endothelial dependent vasodilatation.

Keywords: compensatory angiogenesis, tumor necrosis factor, NO-synthase, activity of endothelium, capillarisation of tissues, endothelium vasodilatation.

Адреса для листування:

Парасюк О. І.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України»

04114, Київ, Вишгородська, 67

Стан перфузії органів і тканин є одним з ключових показників, що визначають потенційні можливості життєдіяльності будь-якого організму з віком. Важливу роль в порушенні кровопостачання тканин і розвитку синдрому капіляротрофічної недостатності відіграє феномен рарефікації — зменшення кількості функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини. Відомо, що стан капіляризації тканин в значній мірі визначається активністю фізіологічного компенсатор-

ного ангіогенезу [1]. Основними механізмами активації ангіогенезу є HIF-залежний механізм [2], пов'язаний із наростанням тканинної гіпоксії, активацією перекисного окислення ліпідів та внутрішньосудинного запалення, та ендотелійзалежний механізм, пов'язаний із NO-синтазною активністю ендотелію [3].

Метою нашого дослідження було вивчення взаємозв'язку активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу з активністю внутрішньосу-

динного запалення, маркером якого є фактор некрозу пухлин (від англ. Tumor necrosis factor — TNF), та NO-синтазою активністю ендотелію у практично здорових осіб різних вікових груп.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В ході виконання роботи було обстежено 45 практично здорових осіб, із яких 15 осіб у віці 20–29 років, 15 осіб у віці 40–50 років та 15 осіб у віці 60–74 років. Функціональний стан ендотелію вивчали методом лазерної доплерівської флоуметрії на апараті ЛАКК-2 (Росія) шляхом проведення проби зі створенням реактивної гіперемії. Рівень фактору росту ендотелію судин (від англ. Vascular endothelial growth factor — VEGF) визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів фірми «Bender Medsystems» (Австрія). Рівень фактору некрозу пухлин (TNF) визначали в сироватці крові методом ІФА за допомогою набору реактивів фірми «Вектор бест» (Росія). Рівень капіляризації тканин оцінювали за допомогою методу телевізійної біомікроскопії на капіляроскопі ТМ-1. Морфологічний стан міокарду оцінювали за допомогою двохмірної ехокардіографії (ЕХО-КГ) на апараті «SonolineVersa Pro» (Siemens, Німеччина). 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 ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно отриманих даних, з віком спостерігається відносно зменшення капілярної щільності, про що свідчить збільшення відсотку капілярного дефіциту у практично здорових осіб похилого віку в порівнянні із практично здоровими особами молодого та середнього віку (табл. 1).

Оскільки доведеним показником активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу є рівень фактору росту ендотелію судин, нами було досліджено рівень означеного показника в групах обстежуваних. Так, у практично здорових людей 40–50 років у порівнянні із групою людей 20–30-річного віку спостерігалось незначне його підвищення, що може бути пов'язано із необхідністю

підтримання нормальної перфузії за умов вік-залежних змін метаболізму органів та тканин. При визначенні рівня VEGF в осіб похилого віку обстежені були розподілені на дві підгрупи: у 60 % досліджуваних його рівень продовжував зростати відповідно до вікових потреб, а у 40 % — спостерігалось недостатнє збільшення рівня даного показника (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.

Про обґрунтованість даного висновку свідчать й результати біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви. Так, 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. За станом капіляризації тканин обстежені похилого 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 %), та із капілярною розрідженістю — 40 % обстежених (табл. 3). Звертає на себе увагу, що в групі практично здорових осіб похилого віку із капілярною розрідженістю спостерігався недостатній рівень фактору росту ендотелію судин, на відміну від осіб із збереженою капіляризацією, у яких рівень означеного показника був достатнім.

Отримані нами результати підтверджують, що кількість функціонуючих капілярів в тканинах старіючого організму значно нижче, ніж у молодого, що, безсумнівно, поряд з іншими факторами необхідно розцінювати як передумову до розвитку перфузійних порушень, вік-залежної гіпоксії та синдрому капіляротрофічної недостатності.

При вивченні взаємозв'язку маркеру внутрішньосудинного запалення (фактору некрозу пухлин) з рівнем фактору росту ендотелію су-

Таблиця 1

Капілярний дефіцит у практично здорових людей різного віку

Показник	Вік		
	20–29 років	40–50 років	60–74 роки
Кількість функціонуючих капілярів в 1 мм ²	12,51 ± 0,49	11,32 ± 0,44	10,18 ± 0,55*
Товщина МШП, мм	8,7 ± 0,02	9,1 ± 0,03	9,4 ± 0,03
Умовна фактична кількість капілярів в стінці міокарду, од	109	103	96
Кількість капілярів в 10 мм стінки міокарду, од	125	113	102
Капілярний дефіцит, %	0	10	18

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

Таблиця 2

Рівень фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у практично здорових людей різного віку, пг/мл

Показник	Вік			
	20–30 років	40–50 років	60–74 роки	
			особи із достатнім рівнем VEGF (n = 9)	особи зі зниженим рівнем VEGF (n = 6)
VEGF	202,47 ± 8,51	220,25 ± 7,51	242,32 ± 8,97*	220,22 ± 4,61*#

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

Таблиця 3

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

Показник	Вік			
	20–30 років	40–50 років	60–74 роки	
			особи із достатнім рівнем VEGF (n = 9)	особи зі зниженим рівнем VEGF (n = 6)
Кількість капілярів в 1 мм ²	12,51 ± 0,49	11,32 ± 0,44	10,18 ± 0,55*	8,28 ± 0,12*#

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

дин було показано, що з віком спостерігалось підвищення рівня TNF, однак його рівень в осіб похилого віку з нормальним та зниженим рівнем VEGF достовірно не відрізнявся. Також відсутній кореляційний зв'язок рівня фактору некрозу пухлин з рівнем фактору росту ендотелію судин, що свідчить про відсутність стимулюючого впливу внутрішньосудинного запалення на процес фізіологічного компенсаторного ангиогенезу в практично здорових осіб похилого віку (табл. 4).

Як було сказано вище, основним фізіологічним механізмом підтримки задовільного рівня активності фізіологічного компенсаторного ангиогенезу є цілісність та функціональна збереженість ендотелію, зокрема достатня NO-синтазна активність, оскільки ендотелій судин є місцем синтезу та основної дії ростових факторів [4–6]. З метою визначення ролі функціонального стану ендотелію в ак-

тивності фізіологічного компенсаторного ангиогенезу в осіб похилого віку нами було досліджено рівень NO-синтазної активності ендотелію в групах, обстежених шляхом проведення ЛДФ проби з реактивною гіперемією.

При вивченні NO-синтазної активності ендотелію суттєвих відмінностей рівня ендотеліозалежної вазодилатації в групі практично здорових людей молодого і середнього віку не спостерігалось. В групі людей похилого віку спостерігалась загальна тенденція до зниження рівня ендотеліозалежної вазодилатації, однак в групі пацієнтів із достатнім рівнем фактору росту ендотелію судин відсоток приросту показника мікроциркуляції (ПМ) був вірогідно вищий, ніж у осіб із недостатнім рівнем VEGF (табл. 5).

Отримані дані вказують на зниження активності ендотеліальної NO-синтази з віком, що

Таблиця 4

Рівень фактору некрозу пухлин (TNF) в сироватці крові у практично здорових людей різного віку, пг/мл

Показник	Вік			
	20–30 років	40–50 років	60–74 роки	
			особи із достатнім рівнем VEGF (n = 9)	особи зі зниженим рівнем VEGF (n = 6)
TNF	0,71 ± 0,05	0,85 ± 0,07	1,65 ± 0,08*	1,68 ± 0,05*

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

Таблиця 5

Функціональний стан ендотелію в групах практично здорових людей різного віку

Показник	Вік			
	20–30 років	40–50 років	60–74 роки	
			особи із достатнім рівнем VEGF (n = 9)	особи зі зниженим рівнем VEGF (n = 6)
% приросту ПМ	281,77 ± 13,99	269,12 ± 15,22	219,51 ± 15,49*	197,65 ± 14,38*

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

свідчить про зменшення вироблення оксиду азоту і призводить до порушення захисних властивостей ендотелію в процесі старіння організму.

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

ВИСНОВКИ

1. З віком у практично здорових людей похилого віку спостерігається зниження кількості функціонуючих капілярів на одиницю площі тканини. Важливу роль фізіологічного компенсаторного ангіогенезу в забезпеченні достатнього рівня капіляризації тканин при старінні підтверджує наявність кореляційного зв'язку рівня фактору росту ендотелію судин з кількістю функціонуючих капілярів за даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви.
2. Активність компенсаторного ангіогенезу в осіб похилого віку не пов'язана з активністю внутрішньосудинного запалення, про що свідчить відсутність кореляційного взаємо-

зв'язку рівня фактору росту ендотелію судин з рівнем фактору некрозу пухлин.

3. Важливу роль ендотелію в забезпеченні адекватного компенсаторного ангіогенезу при старінні доводить наявність взаємозв'язку рівня фактору росту ендотелію судин з рівнем ендотелійзалежної вазодилатації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis / P. Carmeliet // *Nat Med.* – 2009. – V. 6 (4) . – P. 389–395.
2. 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.
3. Dulak, J. Nitric Oxide Induces the Synthesis of Vascular Endothelial Growth Factor by Rat Vascular Smooth Muscle Cells / J. Dulak; A. Jyzkowicz; A. Dembinska-Kiec // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2000. – P. 659–666.
4. Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis / P. Carmeliet // *Nat. Med.* – 2009. – – 4. – P. 389–395.
5. Dishart, K. L. Gene therapy for cardiovascular / K. L. Dishart, L. M. Work, L. Denby // *J. Biomed Biotechnol.* – 2003. – – 2. – P. 138–148.
6. Fukuda, S. Angiogenic signal triggered by ischemic stress induced myocardial repair in rat during chronic infarction / S. Fukuda // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2004. – № 4. – P. 547–559.