(cc) BY

Мартынова Екатерина Владимировна
канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
г. Казань, Республика Татарстан

DOI 10.31483/r-138758

РОЛЬ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ КАК ПРОГОНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

***Аннотация**: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), вызываемая вирусом Пуумала, характеризуется выраженными нарушениями гемостаза, включая повышенную сосудистую проницаемость и геморрагические проявления. В данном исследовании изучена роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в патогенезе ГЛПС. В ходе исследования было проанализированы 228 образцов сывороток больных ГЛПС. Установлено, что концентрация VEGF возрастает более чем в 10 раз уже в лихорадочный период заболевания, оставаясь повышенной в олигурической и полиурической фазах. Определение уровней VEGF, FGF-b и PDGF-bb может служить маркером тяжести эндотелиальной дисфункции и показателем эффективности терапии при ГЛПС.*

***Ключевые слова**: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, фактор роста эндотелия сосудов, VEGF, эндотелиальная дисфункция, сосудистая проницаемость.*

1. Введение.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым регулятором ангиогенеза. VEGF преимущественно вырабатывается эндотелиальными клетками в ответ на повреждение и гипоксию (4). Следовательно, VEGF играет важную роль в выживании эндотелиальных клеток и функционировании гемато-тканевого барьера. Изменения уровня VEGF в сыворотке наблюдаются при патологиях, связанных с повышенной сосудистой проницаемостью вследствие нарушения функции эндотелиального барьера (5).

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

2. Материалы и методы.

В исследовании было обследовано 228 пациентов с ГЛПС. Образцы сыворотки крови были взяты у пациентов с ГЛПС и у здоровых лиц для контроля. Для анализа цитокинов использовались мультиплексные наборы для обнаружения антител на магнитных шариках Bio Plex Pro Human Cytokine 27-plex Panel и Bio Plex Human Cytokine 21-plex Panels (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения MasterPlex CT control software и MasterPlex QT analysis software (MiraiBio, San Bruno, CA, USA).

3. Результаты и обсуждение.

В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что в плазме крови пациентов с ГЛПС, обнаруживается исключительно изоформа VEGF165, в то время как VEGF121 полностью отсутствует. Эти данные, полученные в результате тщательного анализа биохимических маркеров, свидетельствуют о специфической экспрессии и секреции VEGF в патогенезе данного заболевания (9). Учитывая, что VEGF165 является ключевым фактором, способствующим пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, можно предположить, что повышенная концентрация данного фактора в сыворотке крови пациентов с ГЛПС может играть значимую роль в поддержании жизнеспособности эндотелия. Факторы роста, в частности VEGF, являются важнейшими регуляторами ангиогенеза, обеспечивая формирование новых кровеносных сосудов в ответ на гипоксию и другие стимулы (3,7).

VEGF также обладает провоспалительными свойствами, способствуя активации макрофагов и, опосредованно, эндотелиальных клеток (11). Это приводит к повышению сосудистой проницаемости и увеличению транссудации белков плазмы в межклеточное пространство, инициируя процесс протеолиза внеклеточного матрикса. В результате данного каскада биохимических реакций создаются благоприятные условия для миграции воспалительных клеток и восстановления поврежденных тканей.

В ходе исследования у пациентов с ГЛПС наблюдалось значительное увеличение концентраций таких факторов роста, как FGF-b, VEGF и PDGF-bb, начиная

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

с лихорадочного периода. Эти показатели превышали контрольные значения более чем в 10 раз и сохранялись на повышенном уровне в олигурическом и полиурическом периодах заболевания. Данный феномен может свидетельствовать о компенсаторных механизмах, направленных на поддержание гомеостаза и восстановление поврежденных тканей в условиях патологического процесса. Высокая активность факторов роста FGF-b, VEGF, PDGF-bb может быть признаком эндотелиальной дисфункции у больных ГЛПС.

Есть данные о влиянии VEGF на проницаемость сосудов и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ГЛПС (12, 6). Отмечается, что VEGF является ключевым регулятором нормального ангиогенеза и играет важную роль в поддержании функции эндотелиальных клеток как барьера между кровью и тканями. Изменения уровня VEGF в сыворотке крови наблюдаются при патологиях, связанных с увеличением сосудистой проницаемости вследствие нарушения функции эндотелиального барьера (5,4). Также указывается, что повышенная продукция VEGF была показана при вирусных геморрагических лихорадках, и предполагается, что у пациентов с ГЛПС (вызванной вирусом Пуумала) повышение уровня VEGF может способствовать увеличению проницаемости сосудов и нарушению функции эндотелия (1, 2). В исследовании выявлено, что уровень VEGF значительно повышался у больных ГЛПС по сравнению с контролем в период олигурии и снижался в полиурическом периоде.

4. Заключение.

Проведенный анализ демонстрирует значительное 10-кратное повышение уровней сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF-b) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-bb) в лихорадочной фазе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), что сохраняется в олигурическом и полиурическом периодах. Эти данные свидетельствуют о стойкой активации ангиогенных и воспалительно-пролиферативных процессов, характерных для данного заболевания. Наблюдаемое снижение уровня VEGF в полиурическую фазу может указывать на активацию репаративных механизмов и начало восстановительных процессов в организме.

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) в целях защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан».

Список литературы

1. Ефимов Г.А. Особенности ангиогенеза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.А. Ефимов, А.Ю. Попова, В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2007. – №5. – С. 23–28. EDN IBMTVN

2. Кучерук В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / В.И. Кучерук, В.Г. Акимкин, В.В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – №4. – С. 25–30.

3. Малеев В.В. Клинико-патогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.В. Малеев, А.Ю. Попова, Л.В. Попова [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – №1. – С. 35–40.

4. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis // Kidney International. 1999. Vol. 56. Pp. 794–814.

5. Freedman S.B. Therapeutic Angiogenesis for Coronary Artery Disease / S.B. Freedman, J.M. Isner // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 132. Pp. 54–71.

6. Isner J.M. Angiogenesis and cardiovascular disease / J.M. Isner, P. Vale, D.W. Losordo // Dialogues in Cardiovascular Medicine. 2001. Vol. 6. №3.

7. Krock B.L. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil / B.L. Krock, N. Skuli, M.C. Simon // Genes & Cancer. 2011. Vol. 2 (12). Pp. 1117–1133.

8. Madeddu P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration // Experimental Physiology. 2004. Vol. 90.3. Pp. 315–326.

9. Salafutdinov I.I. Differences in the Serum VEGF Are Not Associated with Differences in Cytokine Isoforms in Nephropathia Epidemica / I.I. Salafutdinov, E.V. Martynova, S.F. Khaiboullina [et al.] // BioNanoScience. 2017. Vol. 7. Pp. 313–315. DOI: 10.1007/s12668-016-0340-8. EDN XNACCS

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

10. Sylven C. Angiogenic Gene Therapy // Drugs of Today. 2002. Vol. 38 (12). Pp. 819–827.

11. Weis S.M. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability / S.M. Weis, D.A. Cheresh // Nature. 2005. Vol. 437 (7058). Pp. 497–504.

12. Zhao F. Protective effects of vascular endothelial growth factor in cultured brain endothelial cells against hypoglycemia / F. Zhao [et al.] // Metabolic Brain Disease. 2015. Vol. 30 (4). Pp. 999–1007. DOI 10.1007/s11011-015-9659-z. EDN ATPHSG

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)