

УДК 612.13-7:612.273

## ВАСКУЛЯРНЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА И ОСНОВНОЙ ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ: ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© 2004 г. С. А. Ельчанинова, Н. А. Кореньяк, Л. И. Павловская,  
И. В. Смагина, В. В. Макаренко

*Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул*  
Поступила в редакцию 24.03.2003 г.

Исследовали влияние 14-дневного курса интервальной гипоксической гипоксии (ИГГ) на концентрацию факторов, регулирующих пролиферацию эндотелия и ангиогенез - васкулярного эндотелиального фактора роста (ВЭФР) и основного фактора роста фибробластов (ОФРФ) в крови здоровых людей. После курса ИГГ, который проводился с использованием установки "Гипоксикатор БИО-НОВА 204", через 24 ч выявлено возрастание концентрации ВЭФР в 2 раза с последующим снижением до исходных значений через 48 ч и повторное возрастание на 40% через 72 ч со снижением до исходного уровня к 14-м суткам. Концентрация ОФРФ повышалась на 21% через 24 ч с постепенным снижением до исходных значений к 14-м суткам. Изменения концентрации обоих факторов в первые 24-72 часа положительно коррелировали с динамикой маркеров оксидативного стресса - общей прооксидантной активностью и концентрацией тиобарбитуратреактивных продуктов плазмы. Предполагается, что ИГГ вызывает повышение концентрации ВЭФР вследствие индукции его биосинтеза активными формами кислорода. В связи с этим, представляется перспективным исследование влияния ИГГ на морфофункциональные параметры эндотелия.

В настоящее время общепризнано, что интервальная гипоксическая гипоксия (ИГГ) оказывает благоприятное влияние на организм человека при различных патологических состояниях и поэтому многие десятилетия широко используется в клинической практике для комплексной адаптивной перестройки организма [1-3]. Однако механизмы этого воздействия до настоящего времени изучены недостаточно. В связи с этим, наше внимание привлекли данные, полученные в экспериментах с животными и культурами клеток, согласно которым умеренная гипоксическая гипоксия стимулирует ангиогенез через индукцию биосинтеза эндотелиоцитами, моноцитами и другими клетками ряда факторов роста, среди которых ключевое значение имеют васкулярный эндотелиальный фактор роста (ВЭФР) и основной фактор роста фибробластов (ОФРФ) [4, 5]. При этом показано, что усиление экспрессии генов этих факторов инициируется активными формами кислорода через активацию индуцируемого гипоксией фактора 1 (*HIF1*) [6, 7]. В исследованиях, проведенных нами ранее, было установлено, что у здоровых людей при воздействии ИГГ происходит накопление активных форм кислорода в плазме крови [8]. Поэтому мы предположили, что ИГГ у здоровых людей может вызывать повышение продукции ВЭФР и ОФРФ, инициирующих первое звено механизма ангиогенеза - пролиферацию эндотелиоцитов.

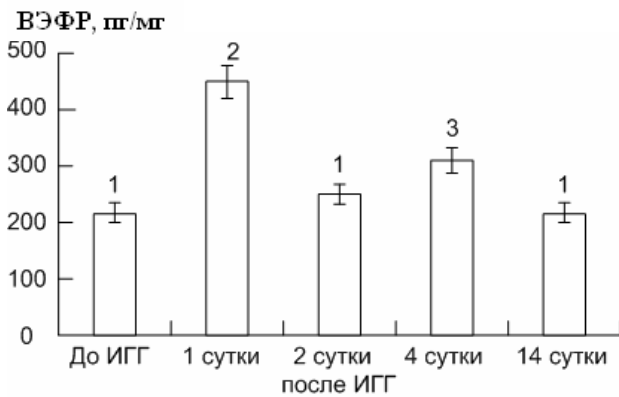
Целью исследования явилась оценка влияния ИГГ на концентрацию в сыворотке крови здоровых людей ВЭФР и ОФРФ.

### МЕТОДИКА

В исследовании приняли участие 20 практически здоровых добровольцев (6 мужчин, 14 женщин) в возрасте  $33 \pm 2$  года.

ИГГ проводили с использованием установки "Гипоксикатор БИО-НОВА 204". Курс включал 14 ежедневных сеансов, состоящих из шести 10-минутных циклов чередования вдыхания через маску гипоксической газовой смеси, содержащей 10—12 об. % кислорода, с вдыханием атмосферного воздуха в течение 1-5 мин. В первые 3-4 сеанса вдыхание гипоксической газовой смеси постепенно увеличивалось от 1 до 5 минут. В последующие сеансы 5-минутное вдыхание гипоксической газовой смеси чередовалось с 5-минутным вдыханием атмосферного воздуха.

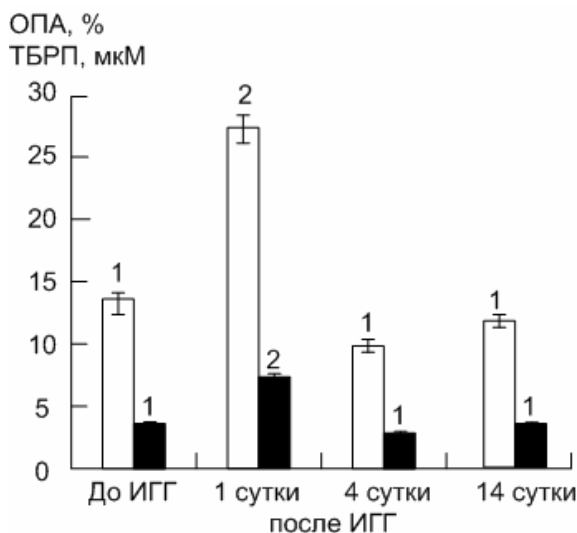
До воздействия, а затем через сутки, двое, четверо и четырнадцать суток после последнего сеанса в сыворотке крови определяли концентрацию ВЭФР и ОФРФ методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов Cytimmune Sciences Inc. (USA), включающих мышинные моноклональные и кроличьи поликлональные анти-



**Рис. 1.** Влияние интервальной гипоксической гипоксии (ИГГ) на концентрацию васкулярного эндотелиального фактора роста (ВЭФР) в плазме крови здоровых людей (n = 20).  
Здесь и на рис. 2 и 3 различие цифр над отдельными столбиками гистограмм соответствует достоверным различиям по критерию Ньюмена-Кейлса.

тела к человеческим ВЭФР и ОФРФ. Одновременно в плазме определяли концентрацию маркеров оксидативного стресса (накопления активных форм кислорода) - тиобарбитуратреактивных продуктов и общую прооксидантную активность - по накоплению тиобарбитуратреактивных продуктов в модельной системе с ТВИН-80 [9].

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программы Statistica v5. Множественные парные сравнения средних значений для отдельных групп проводили с использованием критерия Ньюмена-Кейлса.



**Рис. 2.** Влияние интервальной гипоксической гипоксии (ИГГ) на общую прооксидантную активность (ОПА) и концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП) в плазме крови здоровых людей (n = 20).

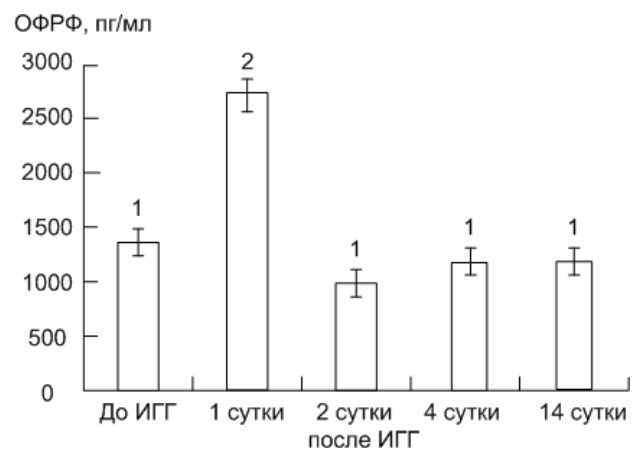
Светлые столбики - ОПА, темные столбики - ТБРП.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что в 1-е сутки после курса ИГГ наблюдалось выраженное повышение концентрации ВЭФР с последующим снижением почти до исходного уровня ко 2-м суткам (рис. 1). На 4-е сутки отмечалось повторное возрастание концентрации фактора со снижением до исходных значений к 14-м суткам.

Такая двухфазность ответа на воздействие ИГГ, скорее всего, обусловлена двумя разными механизмами, последовательно сменяющими друг друга. Об этом свидетельствует сопоставление динамики концентрации ВЭФР в сыворотке крови участников исследования с динамикой маркеров оксидативного стресса. В 1-е сутки после курса ИГГ отмечалось возрастание обоих маркеров - общей прооксидантной активности и концентрации тиобарбитуратреактивных продуктов (рис. 2). В последующие дни происходило их снижение с восстановлением до значений, находящихся до воздействия, к 14-м суткам. Это подтверждает полученные нами ранее данные об активации продукции активных форм кислорода сеансами ИГГ [10] и позволяет рассматривать первый пик концентрации ВЭФР как следствие транзиторного слабовыраженного повреждения эндотелиоцитов наблюдавшимся оксидативным стрессом. Второй пик увеличения концентрации ВЭФР развивается, вероятно, вследствие усиления его биосинтеза. На возможность включения последнего механизма указывают, в частности, данные об усилении накопления мРНК ВЭФР в эндотелиоцитах через 3-5 суток после их острого повреждения [11].

Динамика концентрации ОФРФ несколько отличалась от таковой для ВЭФР (рис. 3). В 1-е сутки после курса ИГГ происходило возрастание концентрации этого фактора (примерно на 20%) с



**Рис. 3.** Влияние интервальной гипоксической гипоксии (ИГГ) на концентрацию основного фактора роста фибробластов (ОФРФ) у здоровых людей (n = 20).

последующим постепенным снижением к 4-м суткам. Можно предполагать, что это связано с недостаточной в данном случае стимуляцией биосинтеза фактора. Этот феномен хорошо согласуется с фактами меньшей реактивности ОФРФ в ответ на различные стимулирующие ангиогенез факторы по сравнению с ВЭФР [12].

Полученные результаты позволяют заключить, что воздействие ИГГ на организм здорового человека приводит к повышению концентрации ВЭФР и ОФРФ. В связи с этим, представляется перспективным исследование влияния ИГГ на морфофункциональные характеристики кровеносных сосудов.

Следует отметить, что одним из основных факторов, ограничивающих повреждение эндотелия при развитии оксидативного стресса, является инактивация активных форм кислорода антиоксидантными ферментами, мощными индукторами биосинтеза которых признаны активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов [13]. Установлено, что активность основных антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы возрастает после курса ИГГ [10].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно полагать, что при воздействии ИГГ имеет место сочетание эффекта стимуляции пролиферации эндотелия и ангиогенеза с эффектом коррекции такого потенциально повреждающего фактора как оксидативный стресс. Очевидно, что воздействия такого рода особенно актуальны для профилактики и лечения гипертонической болезни и атеросклероза, патогенез которых связан с эндотелиальной дисфункцией на фоне оксидативного стресса.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка (эффективность, механизмы действия). Киев: КГИФК, 1992. 108 с.
2. Караи Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижев А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М.: Медицина, 1988. 352 с.

3. Чижев А.Я. Гипокситерапия в клинической практике // Врач. 1997. № 6. С. 26.
4. Ferrara N.S. Vascular endothelial growth factor, a specific regulator of angiogenesis // Current Opinion in Nephrology & Hypertension. 19%. № 5. P. 35.
5. Pedram A., Razandi M., Hu R.-M., Levin E.R. Vasoactive peptides modulate vascular endothelial cell growth factor production and endothelial cell proliferation and invasion // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. № 27. P. 17097.
6. Semenza G.L., Agani F., Iyer N. et al. Regulation of cardiovascular development and physiology by hypoxia-inducible factor 1 // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. V. 874. P. 262.
7. Jiang B.H., Agani F., Passaniti A., Semenza G.L. V-SRC induces expression of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and transcription of genes encoding vascular endothelial growth factor and enolase 1: involvement of HIF-1 in tumor progression // Cancer Res. 1997. V. 57. № 23. P. 5328.
8. Ельчанинова С.А., Смагина И.В., Кореняк Н.А., Варшавский Б.Я. Изменение активности антиоксидантных ферментов при адаптации к интервальной гипоксической гипоксии // Тез. докл. III Всерос. конф. "Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция". М., 2002. С. 46.
9. Галактионова Л.П., Ельчанинова С.А., Молчанов А.В., Варшавский Б.Я. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клини. лаб. диаг. 1998. № 6. С. 10.
10. Ельчанинова С.А., Кореняк Н.А., Смагина И.В. и др. Влияние интервальной гипоксии на оксидативный гомеостаз больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне гипертонической болезни // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. Т. 102. № 11. С. 29.
11. Ferrara N., Terri D.-S. The biology of vascular endothelial growth factor // Endocrine Reviews. 1997. V. 18. № 1. P. 4.
12. Breen E.C., Johnson E.C., Wagner H. et al. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise // J. Appl. Physiol. 19%. V. 81. № 1. P. 355.
13. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК "Наука/Интерпериодика", 2001. С. 198.