

СОДЕРЖАНИЕ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ С ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ

Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Витковский Ю.А.

ГОУ ВПО Читинская Государственная медицинская академия Росздрава

Резюме. Целью работы явилось изучение содержания TGF α , TGF β 1 и VEGF в крови больных с местной холодовой травмой. Объектом исследования явилась кровь 50 пациентов мужского пола с местными холодовыми поражениями конечностей II-IV степени в возрасте от 17 до 45 лет. В зависимости от периода травмы пострадавшие разделялись на группы. В первую группу вошли больные в раннем реактивном периоде травмы, во вторую — пострадавшие в позднем реактивном периоде, в третью группу — пациенты в период гранулирования и эпителизации. Определение концентрации TGF α , TGF β 1 и VEGF проводилось методом твердофазного ИФА. Установлено, что в крови больных второй и третьей групп возрастал уровень TGF α , TGF β 1 и VEGF. Увеличение концентрации VEGF в крови пациентов с отморожениями преобладало над повышением содержания TGF α и TGF β 1. Дисбаланс повышения уровня TGF α , TGF β 1 и VEGF при холодовой травме отмечался на фоне замедления репарации и неблагоприятного течения раневого процесса.

Ключевые слова: ангиогенез, холодовая травма, ростовые факторы.

Shapovalov K.G., Sizonenko V.A., Vitkovsky Yu.A.

CONTENTS OF ANGIOGENIC GROWTH FACTORS IN THE PATIENTS WITH LOCAL FROSTBITES

Abstract. The aim was to study the contents TGF α , TGF β 1 and VEGF in blood of patients with local frostbites. 50 men with local frostbites of extremities (II-IV degree) in the age up to 17-45 years old were examined. The patients were classified depending on the time elapsing post-lesion (group 1, early reactive period; group 2, late reactive period; group 3, granulation and epithelization of lesions). Quantitative determination of TGF α , TGF β 1 and VEGF in blood was performed by ELISA techniques. Blood samples were taken at early, late reactive periods and at period of epithelization of local frostbites. It was revealed that the contents of TGF α , TGF β 1 and VEGF were increased in patients' blood at later terms after local frostbites. VEGF contents in blood of the frostbite patients increased to higher degrees than the values of TGF α and TGF β 1. An imbalance between TGF α , TGF β 1 and VEGF contents in frostbites was observed in cases of lagging repair and unfavorable clinical course. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 4-5, pp 483-485)

В результате деструктивного действия низких температур на ткани формируется зона некроза. Для данного вида травмы, вследствие особенностей кровоснабжения, характерно поражение акральных сегментов конечностей [1, 2]. В ответ на появление участка нежизнеспособных тканей организм индуцирует биологически целесообразную воспалительную реакцию, направленную

на ограничение зоны повреждения, очищение ран от некроза, организацию и регуляцию репарации [5, 7]. Непосредственным звеном данных патофизиологических процессов является ангиогенез [3, 9, 10]. Вместе с тем известно, что для холодовых поражений характерны серьезные отклонения состояния сосудисто-нервного аппарата в сегментах конечностей проксимальнее зоны некроза [1, 2]. Такие сдвиги приводят к неблагоприятному течению раневого процесса, вялой эпителизации, плохому приживлению кожных трансплантатов, формированию гнойных затеков и костных секвестров, наличию длительно незаживающих трофических язв [2]. Среди биологически активных молекул, отражающих и регулирующих ангиоге-

Адрес для переписки:

Шаповалов Константин Геннадьевич
672010, г. Чита, а/я 412,
Городская клиническая больница № 1.
Тел.: 8 (3022) 36-50-35, 8-914-501-04-78.
E-mail: shkg26@mail.ru

нез, выделяют так называемые ростовые факторы, относящиеся к цитокинам [3, 5, 6, 9, 11]. Вместе с тем нами не найдено сведений о содержании трансформирующих ростовых факторов (TGF α , TGF β 1) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) у пострадавших с отморожениями.

Целью данной работы явилось изучение содержания TGF α , TGF β 1 и VEGF в крови больных с местной холодовой травмой.

Материалы и методы

В работе с людьми соблюдались этические принципы, провозглашенные Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1964). Объектом исследования явилась кровь 50 пациентов мужского пола с местными холодовыми поражениями конечностей II-IV степени в возрасте от 17 до 45 лет. В зависимости от периода травмы пострадавшие разделялись на группы [4]. В I группу вошли 15 больных в раннем реактивном периоде травмы (до 2 суток с момента прекращения криовоздействия). Количество пострадавших в позднем реактивном периоде, со 2-х до 14-х суток (II группа), которым выполнено исследование, составило 20 человек. В III группу вошли 15 пациентов в период гранулирования и эпителизации, то есть спустя 2 недели с момента получения холодовой травмы. Для получения контрольных данных обследовано 15 здоровых добровольцев аналогичной возрастной группы.

Определение концентрации TGF α , TGF β 1 и VEGF проводилось методом твердофазного ИФА с использованием наборов реагентов фирмы «R&D Systems, Inc.» (США) и «Biosource International, Inc.» (США).

Статистический анализ проведен методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента с помощью пакета программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных I группы содержание в крови исследуемых факторов роста не превышало контрольные значения ($p > 0,05$) (табл. 1). По всей видимости, в течение 2 суток с момента

восстановления температуры при поражениях холодом индукция ангиогенеза не проявляется. Кроме того, в эти сроки преобладает инкреция провоспалительных цитокинов, запускаются процессы отграничения и санации участка тканевого некроза [1, 4]. Известно также, что основными продуцентами TGF являются CD4-лимфоциты (Т-хелперы 3 клона), а для их пролиферации требуется больше времени [7]. Повреждение и дисфункция эндотелия после воздействия низких температур может сопровождаться снижением синтеза и выделения VEGF.

У пострадавших в позднем реактивном периоде местной холодовой травмы отмечено увеличение концентрации TGF α ($p < 0,01$), TGF β 1 ($p < 0,05$) и VEGF ($p < 0,001$) (табл. 1). На фоне длительной ишемии (несколько суток) в зоне повреждения холодом сосудистой стенки запускаются механизмы длительной адаптации тканей в новых условиях существования [8]. Возрастание концентрации циркулирующих в общем кровотоке факторов ангиогенеза свидетельствует о пролиферации и дифференцировке эндотелиоцитов [3, 7, 8, 9, 10]. Очевидно, что участие VEGF в неангиогенезе и артериогенезе при отморожениях значительно превышает роль цитокинов семейства TGF в данном процессе. Кроме того, учитывая особенность поражения холодом, а именно повреждение в большей степени высокодифференцированных тканей – нервов и сосудов, потребность в пролиферации клеток эндотелия может преобладать над таковой для фибробластов. С другой стороны, более выраженное возрастание уровня VEGF при местной холодовой травме является маркером превалирующего повреждения его продуцентов – эндотелиальных клеток [8].

Установлено, что у пациентов III группы содержание TGF α в крови снижалось до значений контроля ($p > 0,05$) (табл. 1). При этом превышала уровень здоровых людей концентрация TGF β 1 ($p < 0,05$) и VEGF ($p < 0,001$). Таким образом, у больных с глубокими отморожениями поддерживалась высокая активность пролиферации эндотелиоцитов, процессы гранулирования и рубцевания сопровождались ангиогенезом. Вероятно,

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В КРОВИ БОЛЬНЫХ С МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ (M \pm m)

Показатели	контроль, n = 15	I группа, n = 15	II группа, n = 20	III группа, n = 15
TGF α , пкг/мл	66,9 \pm 0,2	67,1 \pm 0,9 $p > 0,05$	71,3 \pm 1,3 $p < 0,01$	67,4 \pm 1,0 $p > 0,05$
TGF β 1, пкг/мл	77,0 \pm 4,8	84,2 \pm 6,0 $p > 0,05$	96,2 \pm 6,9 $p < 0,05$	94,9 \pm 7,4 $p < 0,05$
VEGF, пкг/мл	280 \pm 26	285 \pm 17 $p > 0,05$	611 \pm 68 $p < 0,001$	601 \pm 64 $p < 0,001$

Примечание: p – достоверность относительно контрольной группы.

участие TGF α в данных явлениях при поражениях холодом малозначимо. Кроме того, концентрация данного цитокина как в крови здоровых людей, так и у пострадавших с отморожениями отличалась относительным постоянством (табл. 1). Повышенное содержание TGF β 1 в общем кровотоке пациентов с местной холодовой травмой в позднем реактивном периоде и периоде гранулирования и эпителизации, вероятно, отражало его участие в торможении провоспалительной реакции и регулировании пролиферативных изменений в тканях [3, 7]. У больных с отморожениями через 2 недели с момента получения травмы площадь гранулирующей поверхности ран, как правило, невелика, а в ряде случаев пострадавшим в эти сроки уже выполнена ампутация сегмента конечности с наложением швов. Поэтому концентрация цитокинов семейства TGF, отражающая пролиферацию фибробластов, возрастала в данном периоде менее значительно относительно VEGF, который, вероятно, в большей степени участвует в репаративных процессах при повреждениях тканей холодом. Вместе с тем, дисбаланс повышения уровня TGF α , TGF β 1 и VEGF при отморожениях отмечался на фоне нарушений ангиогенеза и репарации, что приводило к нередкому при холодовой травме неблагоприятному течению раневого процесса и в дальнейшем к дистрофическим изменениям кожи, мышц и костей [1, 2].

Выводы

У больных с местной холодовой травмой II-IV степени конечностей в крови возрастал уровень TGF α , TGF β 1 и VEGF.

Продукция VEGF, TGF α и TGF β 1 максимально выражена в позднем реактивном периоде холодовой травмы.

Список литературы

1. Вихриев Б.С., Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Местные поражения холодом – Л.: Медицина, 1991. – 192 с.
2. Котельников В.П. Отморожения – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. – Чита, 2004. – С. 155-181.
4. Сизоненко В.А. Классификация холодовой травмы // Третья конференция по проблеме «Холодовая травма». – СПб., 2002. – С. 202-208.
5. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3-9.
6. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты – СПб.: НТФФ «Полисан». – 1998. – 112 с.
7. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – С. 177-202.
8. Дисфункция эндотелия / Под ред. проф. Н.Н. Петрищева. – СПб., 2003. – 184 с.
9. Browder T., Folkman J., Pirie-Shepherd S. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 1521-1524.
10. Liekens S., De Clerco E., Neyts E. Angiogenesis: regulators and clinical applications // Biochem. Pharmacol. – 2001. – Vol. 61. – P. 253-270.
11. Whitby D. Growth factors and wound healing // The IXth Congress of the European Burn Association. – Verona, 1995. – P. 140.

*поступила в редакцию 19.03.2008
отправлена на доработку 01.04.2008
принята к печати 19.04.2008*