



О.С. Заячківська, А.В. Філіпський,  
М.Я. Савицька, М.В. Бігун, М.Р. Гжегоцький  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Ангіогенез як інструмент дослідження процесу гоєння виразок слизової оболонки стравоходу

### Ключові слова

Слизова оболонка стравоходу, ангіогенез, цитопротекція, гоєння, стрес, VEGF, EGF, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ .

Поширення патології стравоходу значно зросло в останнє десятиріччя і, за даними Fass та Dickman (2006), сягає серед населення Північної Америки 20,9 %, в Європі — 17 %, в Австралії — від 12 до 15 %, в Азії — 2–5 % [11]. Крім того, відомо, що серед осіб віком понад 60 років захворюваність на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) та неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ) збільшується [10, 15]. Виявлено патогенетичний зв'язок стравоходу Барретта (СБ) та аденокарциноми стравоходу з перебігом хронічної ГЕРХ і НЕРХ, хоча, за деякими даними, у 25 % випадків стравоходу Барретта не спостерігаються ознаки рефлюксу [25]. Відповідно до звіту NCI Cancer Bulletin (2008), захворюваність на аденокарциному стравоходу порівняно з 1970-ми збільшилася серед представників білої раси (на 460 % у чоловіків і на 335 % у жінок). Попри таку стрімку динаміку, у 2008 р. у світі виявлено 16 500 нових випадків [21]. Окрім того, є відомості про етіологічну роль стресу в НЕРХ [10], а також про те, що пропонувані стандарти лікування у 25 % випадків є неефективними з огляду на розвиток рефрактерної НЕРХ [23, 25].

Значна увага у фундаментальних проблемах сучасної експериментальної та клінічної гастроентерології належить вивченню особливостей функціонування ендогенних сигнальних систем в умовах ульцерогенезу та виразкоєння. Нами встановлено, що резистентність слизової оболонки стравоходу (СОС) до кислотно-пепсинової чи алкалічно-трипсинової цитоагресії — це багатофакторний процес, в якому провідна роль

належить локальній стрес-лімітуючій системі циклооксигенази/простагландинів [17], азоту оксиду [2], про- і антиоксидантному балансу [28], модифікації міжклітинних і клітинно-матриксних зв'язків, синтезу мелатоніну [4], про- й протизапальних цитокінів [3]. Звісно, що процеси оновлення, міграції клітин, клітинний гомеостаз залежать від міжмолекулярної взаємодії мезенхіальних та епітеліальних клітин, в якій ангіогенні фактори росту відіграють провідну роль [13]. До потужних регуляторів ангіогенезу, кровопостачання, промоторів росту та міграції клітин належать VEGF (від англ.: vascular endothelial growth factor), EGF (від англ.: epidermal growth factor), високопотужні білки, що активні в пікомолярних концентраціях, тому вивчення впливу VEGF- та EGF-опосередкованих реакцій у механізмах виразкоєння має як теоретичне, так і практичне значення для обґрунтування та розробки нових противиразкових засобів. Фізіологічне значення ангіогенезу для органів травлення полягає у забезпеченні цілісності їхнього епітеліального бар'єра за умов гіпоксії шляхом оптимізації локального кровопостачання, колатералізації мікросудинного русла для якнайліпшого гоєння. За результатами Sadoun і Reed (2003) відомо про вікові особливості ангіогенезу у розвитку ендотеліальної дисфункції [24, 28]. За даними молекулярно-біологічних досліджень провідних наукових груп, ангіогенез — важливий компонент виразкоєння у шлунку (S.J. Konturek, T. Brzozowski, 2006–2008), у дванадцятипалій (S. Szabo та співавт., 2004–2008) і товстий

(N. Sugimoto, H. Matsunaga, 2006) кишках. Проте маловивченими залишаються стан ангиогенезу в стравоході та його вікові функціональні особливості в умовах виразкового нетопичних пошкоджень СОС нейродистрофічного генезу.

Мета дослідження — вивчення ролі ангиогенезу в ульцерогенезі та гоєнні стресіндукованих пошкоджень СОС і з'ясування вікових особливостей синтезу факторів росту VEGF, EGF і вмісту інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  у різні терміни спонтанного гоєння уражень СОС.

### Матеріали та методи

Серійні модельні експериментальні дослідження проведено відповідно до положень та дозволу університетського комітету з біоетики (№ 5 від 25.05.09) та Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) на молодих щурах самцях (МЩ) масою 200–250 г та старих щурах самцях (СЩ) масою 400–450 г. Для індукції неерозивних пошкоджень СОС використано загальну модель водно-іммобілізаційного стресу (ВІС) за Takagi і співавторами (1964) із застосуванням 24-годинної харчової депривації з необмеженим доступом до води. Схема експерименту передбачала розподіл МЩ та СЩ на групи: 1-ша — група контролю, яку склали інтактні тварини; 2-га — тварини, що зазнали евтаназії відразу після індукції стресу; 3-тя — тварини, що зазнали евтаназії через 24 год після індукції ВІС; 4-та — тварини, що зазнали евтаназії через 48 год після індукції ВІС. Після завершення експерименту у наркотизованих тварин у крові визначали вміст VEGF, EGF та ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ . Вміст факторів росту та цитокінів у сироватці крові визначали імуноферментним твердофазним аналізом за методом ELISA за інструкцією виробника за допомогою подвійних досліджень, використовуючи набір для VEGF (Invitrogen, США), EGF (Invitrogen, США), ІЛ-1 $\beta$  (Diacclone, Франція), ФНП- $\alpha$  (Diacclone, Франція).

Для візуалізації функціональної реорганізації СОС гістологічний матеріал нижньої третини стравоходу фіксовано у 4 % формаліні з подальшим ущільненням і заливанням у парафін за загальноприйнятою методикою. Зрізи завтовшки 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозинном. Дослідження препаратів проведено за допомогою мікроскопа Olympus BX 41 зі збільшенням у 100 та 200 разів. Для оцінювання ступеня змін СОС розроблено відповідні візуально-аналогові напівкількісні шкали із вираженням від 0 до 2 балів, що означали у разі виявлення ознак пошкодження (рисунк, А): 0 — без змін; 1 — роз-

волокнення та вогнищева базофілія мас кератину; 2 — десквамація рогових мас, вакуолізація клітин базального шару, везикулярні ядра; запалення (рисунк, Б): 0 — немає ознак; 1 — дифузний набряк слизової оболонки, виразний нерівномірний набряк підслизової оболонки та незначна інфільтрація; 2 — виразний набряк та десквамація підслизової оболонки, периваскулярні або субепітеліальні інфільтрати; регенеративних змін епітелію (рисунк, В): 0 — без змін, 1 — базальна гіперплазія, 2 — помірна кількість мітозів та стовщення епітеліального шару. Гістологічні зміни мікропрепаратів СОС аналізували два патологи згідно зі стандартами сліпих досліджень.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою програмного забезпечення Statistica за результатами апостеріорного тесту з порівняння середніх показників з використанням критерію Newman-Keuls. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Під час гістологічного дослідження СОС щурів різних експериментальних груп оцінювали стан рогового шару, представленого масами кератину, багатошарового плоского епітелію, включно з базальною пластинкою, та підслизової оболонки разом із мікроциркуляторним руслом. Гістологічних пошкоджень СОС у МЩ та СЩ контрольних груп не виявлено. Показники вмісту VEGF, EGF та ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  у сироватці крові, отримані у тварин контрольної групи, прийнято за умовну норму (100 %).

Індукція стресу спричинювала у роговому шарі вогнищеві базофілію та паракератоз, відшарування кератинових мас від епітеліального шару, вакуолізацію епітеліоцитів базального шару, дифузний нерівномірний набряк підслизової оболонки, гіперемію мікроциркуляторного русла з ознаками десквамації підслизової оболонки, мікротромби, вогнищеві периваскулярні інфільтрати, що підтверджували пошкодження, зниження проліферативної активності. У СОС МЩ і СЩ, що належали до 3-ї та 4-ї груп, виявлено вікову різницю в динаміці гоєння деструктивних змін, інтенсивності запалення та ознак гіперплазії. Так, у МЩ 3-ї групи переважали двобальні гістологічні ознаки альтерації, лейкоцитарної інфільтрації та змін мікроциркуляції, тоді як у МЩ 4-ї — однобальні. У СЩ такої динаміки змін СОС не простежувалося, у СЩ 3-ї та 4-ї груп переважали вакуолізація та загибель клітин із акантолізисом, десквамацією поверхневих частин епітеліального шару, у підлеглій сполучній тканині — периваскулярні крововиливи та лейкоцитарні інфільтрати. Встановлено, що у МЩ

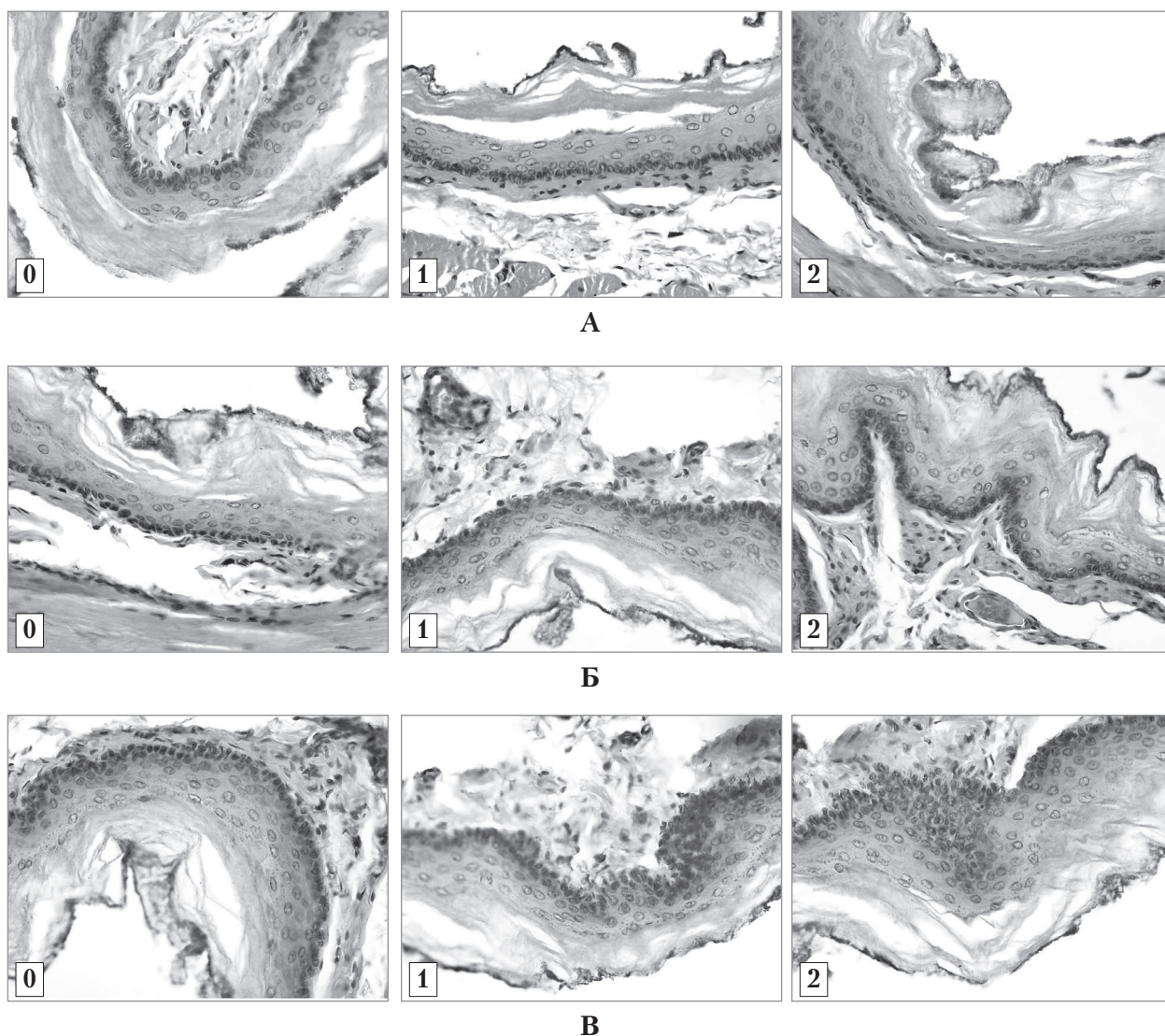


Рисунок. Мікрофото СОС щурів в умовах індукції та гоєння стресасоційованого езофагіту відповідно до візуально-аналогової напівкількісної шкали з вираженням від 0 до 2 балів ознак пошкодження (панель А), запалення (Б) і регенеративних змін епітелію (В). 36. 100 і 200

реакції запалення та загоєння уражень СОС були адекватні відповідно до термінів відновлення, тоді як результати СЩ (ознаки запалення, дисрегенерації та геморагії) можна трактувати як вікові особливості проліферації та функціонування природних захисних сил епітеліального і стромального походження, що реалізуються через мультимодальні ендogenousні сигнальні системи.

Результати досліджень базального рівня ангіогенних факторів росту VEGF та EGF у МЩ та СЩ та динаміка їх в умовах індукції ВІС, після 24 та 48 год, інтенсивність запальної реакції в різні терміни гоєння, яку вивчали за динамікою вмісту ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ , подано у таблиці. У МЩ 2-ї групи, що зазнали ВІС, встановлено зниження синтезу VEGF на 13 % та EGF – на 24,6 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з їхнім базальним рівнем у тварин контрольної групи (без змін у вмісті ІЛ-1 $\beta$  і за зменшення концентрації ФНП- $\alpha$ ). У

СЩ 2-ї групи базальні рівні EGF та VEGF були нижчими відповідно на 35 та 28 %, ніж у МЩ. Індукція ВІС у СЩ (2-га група) призвела до збільшення VEGF на 45 % ( $p < 0,05$ ) та EGF на 9 % порівняно з інтактними СЩ. На тлі стресового езофагіту концентрація ІЛ-1 $\beta$  була ідентичною до базальної, проте вміст ФНП- $\alpha$  був на 18 % вищим порівняно з інтактними СЩ (1-ша група). Наші результати узгоджуються з даними інших дослідників [14, 20], які продемонстрували, що порушення функціонування ендogenousних сигнальних систем може бути пов'язане із залежним від стрес-реакцій активуванням SAPKs (від англ.: stress-activated protein kinases), які належать до підродини MAPK, та цілої низки змін фізіологічних властивостей ендотелію: погіршення синтезу вазоактивних медіаторів, зміни експресії молекул адгезії VCAM (від англ.: circulating vascular cell adhesion molecule), ICAM (від англ.:

Таблиця. Вміст VEGF, EGF та ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  у сироватці крові за умов стрес-індукованих уражень та через 24 год і 48 год (М  $\pm$  SEM), пг/мл

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
<b>Молоді щури</b>				
EGF	188,693 $\pm$ 3,319	142,332 $\pm$ 5,431*	159,478 $\pm$ 5,978**	161,216 $\pm$ 0,784**
VEGF	3,193 $\pm$ 1,155	2,783 $\pm$ 1,214	3,228 $\pm$ 2,250	2,345 $\pm$ 0,135
ІЛ-1 $\beta$	2,851 $\pm$ 0,068	2,826 $\pm$ 0,398	2,274 $\pm$ 0,607**	2,220 $\pm$ 0,159**
ФНП- $\alpha$	4,039 $\pm$ 0,487	1,262 $\pm$ 0,426*	0,605 $\pm$ 0,323**	2,072 $\pm$ 0,102**§
<b>Старі щури</b>				
EGF	140,232 $\pm$ 8,337	150,550 $\pm$ 23,104	156,233 $\pm$ 1,216	149,529 $\pm$ 0,757
VEGF	24,256 $\pm$ 12,565	2,211 $\pm$ 1,530*	2,706 $\pm$ 0,085*	2,401 $\pm$ 0,077*
ІЛ-1 $\beta$	3,730 $\pm$ 0,607	3,776 $\pm$ 1,179	2,343 $\pm$ 0,255**	2,178 $\pm$ 0,044**
ФНП- $\alpha$	1,637 $\pm$ 0,883	1,932 $\pm$ 1,089	0,888 $\pm$ 0,175	1,272 $\pm$ 0,059

Примітка. \*  $p < 0,05$  (критерій Ньюмен-Кейлса) порівняно з даними 1-ї групи з інтактними тваринами;

\*\*  $p < 0,05$  порівняно з даними 2-ї групи тварин, яким індукували ВІС;

§  $p < 0,05$  порівняно з даними 3-ї групи (через 24 години після індукції ВІС).

intercellular adhesion molecule), Е-селектину (від англ.: endothelial-leukocyte adhesion molecule-1), індукції прокоагулянтних медіаторів.

Аналіз маркерів ангиогенезу через 24 год спонтанного гоєння стрес-індукованих уражень СОС у МЩ засвідчив вірогідне збільшення синтезу EGF на 12 % ( $p < 0,05$ ), тоді як вміст VEGF збільшився на 27 % порівняно з показниками тварин 2-ї групи, а вміст ІЛ-1 $\beta$  зменшився на 20 % ( $p < 0,05$ ) та ФНП- $\alpha$  — на 15 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. У групі СЩ через 24 год після індукції ВІС зросла концентрація EGF та VEGF на 4 і 22 % порівняно з показниками 2-ї групи, зменшилися кількості ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  на 46 та 37 % відповідно до показників контрольних груп СЩ. Такі зміни можна пояснити віковими особливостями СЩ стосовно сповільнення синтезу автокринних факторів росту та функціонального значення проангіогенного VEGF, що збільшує судинну проникність, зумовлюючи позасудинне нагромадження плазмових протеїнів, фібриногену, міграцію ендотеліоцитів, збільшення внутрішньоклітинного вмісту кальцію, інтенсифікацію гліколізу та протеолітичної діяльності, а також реорганізацію цитоскелета [13]. У МЩ порівняно з СЩ спостерігався швидкий синтез EGF, що секретується епітеліоцитами, а також активованими макрофагами і має значення сильного мітогену — стимулятора проліферації, що визначає швидкість поділу клітин та ініціює репаративну регенерацію [18, 20]. Зменшення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  свідчить про сповільнення хемотактильних реакцій епітеліоцитів, регрес реакцій запалення, хоча такі морфологічні ознаки ранньої фази запалення, як лейкоцитарна інфільтрація, набряк і дезорганізація підслизової оболонки, не зазнали значних змін у регенерації, що ми пояснюємо короткочасністю (24 год) періоду гоєння.

Аналіз динаміки змін хемокінів через 48 год після моделювання стресового езофагіту СОС у 4-й групі порівняно з 3-ю (тварини, яким етаназію проводили через 24 год після ВІС) вказує на те, що значних змін стосовно вмісту EGF ( $p < 0,05$ ) та ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ) у МЩ не відбулося, тоді як секреція VEGF зменшилася на 27,2 % на тлі трикратного збільшення вмісту ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) у сироватці крові. Проте у СЩ 4-ї групи зменшилася кількість EGF та VEGF на 5 та 12 % відповідно на тлі відсутності змін вмісту ІЛ-1 $\beta$  та збільшення концентрації ФНП- $\alpha$  на 43 % порівняно з даними 3-ї групи. Зміни реактивності СЩ корелюють із зафіксованими нами гістологічними ознаками розволокнення рогового шару, дифузного набряку СОС, що свідчить про сповільнення репарації деструктивних уражень СОС та ознак гоєння стрес-асоційованого езофагіту в СЩ на тлі пригнічення активності вазоактивної ендогенної сигнальної системи, яку нами розцінено як вікові особливості ангиогенезу. З огляду на ефекти, що модулюються внаслідок вікових особливостей функціонального стану ангиогенезу (прозапальна активність, стан мікроциркуляції та регенерації), належить розробляти індивідуальну тактику корекції дисрегуляції гоєння стрес-асоційованих езофагітів у кожному конкретному випадку.

**Перспективи подальших досліджень**

Представлено результати щодо вікових особливостей спонтанного загоснення неерозивних езофагеальних пошкоджень, які разом з досліджен-

ням змін вмісту про-ангіогенних чинників росту та прозапальних цитокінів можуть стати основою для розробки індивідуальних діагностично-лікувальних стратегій та прогнозування перебігу ульцерогенезу у СОС відповідно до функціональних можливостей ангіогенезу. Дослідження ангіогенезу із застосуванням імуноферментного аналізу Elisa є перспективним діагностичним інструментом оцінювання репаративної регенерації у СОС. З'ясування динаміки репарації у епітеліальному бар'єрі стравоходу за умов стрес-ін-

дукованого ульцерогенезу допоможе ідентифікувати нові противиразкові засоби цілеспрямованої молекулярної корекції порушень ангіогенезу та регенерації СОС для гериатричної практики.

*Висловлюємо щирю подяку за допомогу в аналізі гістологічних досліджень доцентам О.М. Гаврилюк і Ю.В. Бісярину (кафедра патанатомії ЛНМУ ім. Данила Галицького) та працівникам науково-дослідної лабораторії Unilab (Львів) за допомогу.*

## Список літератури

1. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.— К.: Интерфарма, 2000.— 175 с.
2. Заячківська О.С., Гжегоцький М.Р., Гаврилюк О.М. та ін. Функціональний стан мікроциркуляції стравоходу в генезі гастроэзофагеальной рефлюксної хвороби // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 1.— С. 50—55.
3. Заячківська О.С., Гжегоцький М.Р., Слівовський З. та ін. Особливості цитокінового профілю за умов експериментального езофагіту та модифікації цитопротекторних механізмів // Лікарська справа.— 2006.— № 8.— С. 94—96.
4. Заячківська О.С., Джура О.Р., Ященко А.М. Вивчення вазодилататорних ефектів мелатоніну на експресію лектинових рецепторів за умов експериментального езофагіту in vivo // Буковин. мед. вісн.— 2006.— Т. 10, № 4.— С. 47—49.
5. Острогляд А.В. Значення мікроскопії біоптатів слизової оболонки стравоходу для діагностики гастроэзофагеальной рефлюксної хвороби // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 2.— С. 12—15.
6. Рефлюксна хвороба стравоходу: Посібник / За ред. П. Місюни: Пер. з польської А.С. Барвінської та ін. (заг. редакція).— Львів: Галицька видавнича спілка, 2004.— 176 с.
7. Сиротенко А.С., Крилова О.О., Майкова Т.В. Особливості макроскопічних змін слизової оболонки езофагогастро-дуоденальної зони при рецидивуючому перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 2.— С. 63—68.
8. Armstrong D. Systematic review: persistence and severity in gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2008.— N 28 (7).— P. 841—853.
9. Becker V. et al. Clinical Trial: Persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors — a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— N 26 (10).— P. 1355—1360.
10. El-Serag H.B. Epidemiology of non-erosive reflux disease // Digestion.— 2008.— 78 (suppl. 1).— P. 6—10.
11. Fass R, Dickman R. Nonerosive Reflux Disease.— 2006.— GI Motility online, <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo42.html>.
12. Fass, R. Nonerosive Reflux Disease.— 2001. <http://www.medscape.com/viewarticle/407966>.
13. Folkman J. and Klagsbrun M. Angiogenic factors (review) // Science. 1987.— 235.— P. 442—447.
14. Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 2004.— N 59 (suppl. 2).— P. 21—26.
15. Keohane J., Quigley E. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications.— 2007 // <http://www.medscape.com/viewarticle/559314>.
16. Konturek P.C. et al. Dynamic physiological and molecular changes in gastric ulcer healing achieved by melatonin and its precursor L-tryptophan in rats // J. Pin. Res.— 2008.— N 45 (2).— P. 180—190.
17. Konturek S.J., Zayachkivska O.S. et al. Protective influence of melatonin against acute esophageal lesions involves prostaglandins, nitric oxide and sensory nerves // J. Physiol. Pharmacol.— 2007.— Vol. 58, N 2.— P. 371—387.
18. Konturek S.J., Zayachkivska O.S. et al. Protective influence of melatonin against acute esophageal lesions involves prostaglandins, nitric oxide and sensory nerves // JPP.— 2007.— N 58 (2).— P. 371—387.
19. Konturek S.J. et al. Role of epidermal growth factor in healing of chronic gastroduodenal ulcers in rats // Gastroenterology.— 1988.— 94.— P. 1300—1307.
20. Kusstatscher S., Sandor Z., Szabo S. et al. Different molecular forms of basic fibroblast growth factor (bFGF) accelerate duodenal ulcer healing in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1995.— 275.— P. 456—461.
21. Luo J.C. et al. Growth factors expression in patients with erosive esophagitis // Transl Res.— 2008.— N 152 (2).— P. 81—87.
22. NCI Cancer Bulletin.— 2008.— 5.— 17 p. // [http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/NCI\\_Cancer\\_Bulletin\\_081908/page9](http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/NCI_Cancer_Bulletin_081908/page9).
23. Richter J.E. How to manage refractory GERD // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.— 2007.— N 4.— P. 658—664.
24. Sadoun E., Reed M J. Impaired angiogenesis in aging is associated with alterations in vessel density, matrix composition, inflammatory response, and growth factor expression // J. Histochem. Cytochem.— 2003.— Vol. 51.— P. 1119—1130.
25. Sgouros S.N., Mantides A. Refractory heartburn to proton pump inhibitors: epidemiology, etiology and management // Digestion.— 2006.— N 73.— P. 218—227.
26. Shalauta & Saad. Barrett's Esophagus.— 2004.— Am. Fam. Phys. // <http://www.aafp.org/afp/20040501/2113.html>.
27. Soderholm D.J. Stress-related changes in oesophageal permeability: filling the gaps of GORD? // Gut.— 2007.— N 56.— P. 1177—1180.
28. Yang H.T. Effect of Aging on angiogenesis and arteriogenesis // Cur. Cardiol. Rev.— 2007.— Vol. 3 (1).— P. 65—74.
29. Zayachkivska O., Gzhegotsky M., Yaschenko A. et al. Effects of nitrosative stress and reactive oxygen-scavenging systems (ROSS) in esophageal physiopathy under streptozotocin-induced experimental hyperglycemia // J. Physiol. Pharmacol.— 2008.— Vol. 59 (2).— P. 77—89.

О.С. Заячковская, А.В. Филипский, М.Я. Савицкая, М.В. Бигун, М.Р. Гжегоцкий  
**Ангиогенез как инструмент исследования  
процесса заживления язв слизистой оболочки пищевода**

В статье представлены результаты экспериментальных исследований возрастных особенностей функционального состояния ангиогенеза во время язвозаживления стресс-ассоциированных повреждений слизистой оболочки пищевода (СОП), а также сравнительный анализ морфологических изменений СОП и модификации активности факторов роста VEGF, EGF и цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  во время индукции стресс-зависимых повреждений СОП и в динамике их спонтанного заживления через 24 и 48 ч.

O.S. Zayanchkovskaya, A.V. Filipskiy, M.Ya. Savitskaya, M.V. Bigun, M.R. Gzhegotskiy  
**Angiogenesis as an instrument for the investigation  
of the process of esophageal mucosa healing**

The article presents the data regarding the experimental investigation of an age-depended changes of angiogenesis functional activity during healing of the stress-induced esophageal mucosa (EM) lesions and comparative analysis of the morphological changes of EM and modification activity of VEGF and EGF and cytokines IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  during stress-induced EM lesions and after 24 and 48 hours of their spontaneous healing.

---

**Контактна інформація**

Заячківська Оксана Станіславівна, д. мед. н., проф. кафедри  
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69  
Тел. (32) 260-30-07, факс (32) 275-75-91

*Стаття надійшла до редакції 23 жовтня 2009 р.*