

Васкулярные ростовые факторы в патогенезе гипертензивных состояний

О.А. Гомазков

НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН. Москва, Россия

Vascular growth factors in hypertensive state pathogenesis

O.A. Gomazkov

V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia.

Обобщение и анализ информации о роли нейротрофических и ростовых факторов в формировании сосудистой патологии, артериальной гипертензии (АГ) и органных поражений (ОП) позволяет определить новые позиции терапевтической стратегии. Становится все более очевидным, что помимо систем пептидных регуляторов (ангиотензин II, эндотелин-1, атриальные натрийуретические факторы), катехоламинов и др. в патогенезе кардиоваскулярных расстройств принимают участие полипептидные ростовые и нейротрофические факторы, встроенные в общую систему химической регуляции. Они выполняют функцию регуляторов нормальных и дисбалансированных процессов и непосредственно причастны к триаде «окислительные стресс — воспаление — эндотелиальная дисфункция», служащей основой развития АГ и ОП. Среди этих факторов первостепенный интерес представляют: Эндотелиальный фактор роста сосудов, Инсулиноподобные факторы роста, Тромбоцитарный ростовой фактор, Трансформирующие ростовые факторы, Фактор роста фибробластов, Фактор некроза опухоли. Структурные и функциональные особенности этих соединений и их значимость в качестве возможных посредников и/или предикторов и мишеней патологических процессов в сосудистой стенке представлены в настоящей статье.

Ключевые слова: ростовые и нейротрофические факторы, сосудистое воспаление, дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия.

Summarizing and analyzing the information on the role of neurotrophic and growth factors in vascular pathology, arterial hypertension (AH), and organ damage (OD) pathogenesis, enables us to set new targets for treatment strategy. It is more and more evident that, besides the systems of peptide regulators (angiotensin II, endothelin-1, atrial natriuretic factors), catecholamines, etc., cardiovascular pathology pathogenesis is influenced by polypeptide growth and neurotrophic factors, participating in the complex chemical regulation process. They act as regulators of normal and pathological processes, and are directly linked with the triade “oxidative stress-inflammation-endothelial dysfunction”, that is crucial in AH and OD pathogenesis. Among these factors, the most prospective are: endothelial vascular growth factor, insulin-like growth factors, platelet growth factor, transforming growth factors, fibroblast growth factor, tumor necrosis factor. Structural and functional features of these substances, together with their role as possible mediators and/or predictors and targets in vascular pathology processes, are described in this article.

Key words: Growth and neurotrophic factors, vascular inflammation, endothelial dysfunction, arterial hypertension.

Введение

Тканевые и клеточные химические регуляторы представляют комплексную, полифункциональную структуру управления сердечно-сосудистой системой (ССС). Спектр этих факторов рассматривается как вполне определенный; он включает вещества олигопептидной природы — ангиотензины, эндотелин, кинины и др., белки — цитокины и ростовые пептидные факторы, и низкомолекулярные соединения, типа «вездесущего» оксида азота (NO).

Исследования многообразных групп химических регуляторов ССС, позволяют говорить об

общих биохимических принципах управления сосудистой стенкой. Патологические нарушения, включающие реперфузионные повреждения, активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), реализуются по механизму, сходному с развитием воспалительного ответа и апоптоза.

Однако, в последнее десятилетие перечень семейств химических регуляторов пополнился сведениями о ростовых факторах, участие которых в процессах регуляции ССС организма представляется значительным.

© Гомазков О.А., 2005

Тел.: (095) 247-30-29

Роль регуляторных молекул в сосудистом воспалении и дисфункции эндотелия

Последовательный ряд событий, развивающихся на уровне эндотелия при участии молекулярных регуляторов различного класса, является основой формирования сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции (ЭД), артериальной гипертензии (АГ) и последующих структурных и функциональных нарушений в ССС.

Суммированы клинические данные, свидетельствующие о значении окислительного стресса и сосудистого воспаления как начальных инцидентов васкулярной патологии. Известно, окислительный метаболизм в сосудистых клетках любого класса балансирует на соотношении процессов, где важное место принадлежит образованию активных форм кислорода (АФК); продукция последних связана с функцией клеточной восстановленной никотинамидаденин динуклеотидфосфата (NAD(P)H) оксидазы [1,2,]. Роль АФК в сосудистых структурах многогранна: влияние на рост клеток, их миграцию, индукцию секреции экстрацеллюлярных матричных белков, воспаление, апоптоз. В нормальных физиологических условиях АФК, как важный компонент интрацеллюлярных посредников и внутриклеточной сигнальной системы, обеспечивает поддержание сосудистой функциональной интеграции. АФК увеличивает содержание внутриклеточного Ca^{2+} — основной детерминанты сосудистой реактивности. Однако, дисбаланс проокислительных и антиокислительных компонентов метаболизма (нарушение редокс-равновесия) приводит к окислительному стрессу, который является, по-видимому, исходной причиной различных форм васкулярной патологии, приводящих к повреждению сосудистого эндотелия, ремоделированию, атеросклерозу и АГ. Известно, что антиокислительные соединения улучшают эндотелиальную функцию (ЭФ), снижают явления сосудистого воспаления, ремоделирования, а также понижают артериальное давление (АД).

Особенности анатомического положения, комплекс функций («перекрестие» процессов), связанных с эндотелием, непрерывность меняющихся нагрузок и другие компоненты нормального и патологического состояния организма выделяют эндотелий в качестве одного из наиболее уязвимых органов. ЭД определяется как состояние нарушенной ЭЗВД и повышенной его адгезивности [3-5]. Установлено, что у пациентов с эссенциальной АГ снижена агрегационная активность тромбоцитов, и наоборот, повышен уровень растворимых адгезивных молекул, а также Инсулиноподобного фактора роста (IGF-I) [6].

Различные медиаторы воспалительного процесса принимают участие в начальных фазах патогенеза. Ведущие факторы АГ — пептиды ангиотензин II (АТII) и эндотелин-1 — промотируют атеросклеротический процесс через включение воспалитель-

ных механизмов. Установлено, что провоспалительные процессы, обусловленные АТII, развиваются, в первую очередь, в больших анастомозах и малых артериях, в почках и в сердце.

АТII оказывается, таким образом, одной из ключевых составляющих инициации воспаления сосудистой стенки. Получено большое число данных, которые определяют место этого пептида в процессах провоспалительного каскада, включающего увеличение васкулярной проницаемости (при посредничестве простагландинов и видоизмененных цитоскелетных белков), активацию адгезивных молекул и хемокинов, мобилизацию воспалительных и иммунокомпетентных клеток [7]. Представлены данные о том, что АТII стимулирует эндогенную и экстрацеллюлярную продукцию АФК (O_2^-) нейтрофилами, клетками, активно мобилизуемыми при воспалении. В этот процесс включается далее каскад сигнальных молекул (p38MARK, ERK1/2, JNK1/2) и флавиновые оксидазы [8]. Одним из ведущих молекулярных механизмов активности АТII оказывается стимуляция нуклеарного фактора (NF- κ B), транскрипторного белка, который регулирует экспрессию провоспалительных цитокина и хемоаттрактивного белка MCP-1. Индуцируемая АТII транскрипция ведет к экспрессии вышеупомянутых адгезивных молекул и провоспалительных цитокинов типа фактора опухолевого некроза TNF- α (tumour necrosis factor- α) [9]. Зофеноприл, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), существенно снижает образование супероксидов и уровень внутриклеточных АФК. При этом также уменьшается экспрессия адгезивных молекул, Р-селектина и TNF- α , компонентов провоспалительного процесса [10]. С этих позиций очевиден молекулярный механизм протективного действия фармакологических соединений, тормозящих действие АТII и препятствующих развитию АГ и атеросклероза. Установлено, что активность АПФ и рецептора AT_1 значительно увеличена в фиброзной структуре атеросклеротической бляшки. ИАПФ или блокаторы рецептора AT_1 снижают развитие воспалительных васкулярных явлений [11].

Идентифицирована роль NO, активируемого через ангиотензиновые рецепторы, в провоцировании воспалительных явлений в сосудистой стенке. Еще одним компонентом развития воспаления является эндотелин-1. Обнаруженные провокаторы воспалительного процесса в сосудах могут служить маркерами и точками терапевтического влияния на патологию [12].

АГ, вызываемая в эксперименте ингибитором синтазы азота L-NAME (N- нитро, L- аргинин-метилловый эфир), ухудшала ЭФ с одновременным снижением продукции простациклина. Эналаприл или квинаприл, ИАПФ, вводимые в течение двух недель, снижали АД и были в равной степени

эффективны в улучшении ЭФ, синтеза простаглинды эндотелиальными клетками и восстановления информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) эндотелиальной синтазы азота (eNOS) в препарате аорты [13].

У спонтанно-гипертензивных крыс (СГК) терапия квинаприлом или манидипином (Ca^{2+} -антагонист) приводила к снижению систолического АД (САД) и улучшению функции ЭЗВД; эффект ИАПФ сопровождался увеличением продукции NO клетками эндотелия [14].

Теоретические и клинические аспекты проблемы рассматриваются в обзорах [15-17].

Ростовые и нейротрофические факторы

Начало исследования этого класса химических регуляторов было положено открытием Levi-Montalcini R [18], впервые описавшей в 1951г фактор роста нервов NGF (Nerve Growth Factor). Полвека спустя была установлена роль NGF в контроле нейрональной экспрессии ангиогенных и вазоактивных факторов [19]. Работы последующих лет позволили определить несколько семейств, подобных по структуре и функциям NGF, которые в соответствии с основным профилем физиологической активности можно разделить на «Нейротрофические» и «Ростовые» факторы [20].

В общей форме можно определить, что эти вещества являются крупными полипептидами, которые, воздействуя на различные типы клеток, участвуют в реализации их функций в широком спектре жизненного цикла. Действие ростовых и нейротрофических факторов заключается в модуляции биологических процессов, осуществляемых на различных уровнях; в конечном счете, влияние состоит в регуляции экспрессии генов функционально значимых белков, рецепторов, медиаторов и, соответственно, включении и/или выключении альтернативных регуляторных звеньев (систем). Основная роль ростовых и нейротрофических факторов состоит в регуляции переживания, дифференцировки и роста клеток различных тканей и организации основных физиологических процессов. Исходно факторы синтезируются в лимитированных количествах, активно экспрессируясь в соответствии с функциональной потребностью. Часть их действует, как правило, локально в пределах ограниченной популяции клеток (ауто- или паракринная регуляция), другие (или в других ситуациях) — генерализованно, циркулируя с током крови, и потому изначальное наименование отдельных групп соединений может не соответствовать профилю их действия.

Структурно ростовые факторы представлены полипептидами (малыми белками) в несколько десятков (до 100-150) аминокислотных остатков, организованных в одно- или двухдоменные формы. Реализация активности любого фактора происходит при взаимодействии с рецептором; специфичность взаи-

модействия лиганда и рецептора отвечает характеру запускаемых сигнальных реакций и определенному типу биологического процесса. В целом, нейротрофические и ростовые факторы, цитокины и гормоны опосредуют межклеточную коммуникацию, участвуя в регуляции специфических функций.

Выделяя в рамках настоящей публикации преимущественно кардиоваскулярную активность ростовых факторов, следует определить семейства: Эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), IGF-I; Тромбоцитарного ростового фактора (PDGF); Фактора некроза опухоли (TNF-alpha); Трансформирующего ростового фактора (TGF); Фактора роста фибробластов (FGF). В общей форме можно определить, что все они участвуют в регуляции роста, дифференцировки, локомоции и сократимости клеток вазальных тканей, включая клетки крови. По типу запускаемых сигнальных реакций ростовые факторы характеризуются преимущественно как митогены, т.е. промотеры активности ядерного аппарата клетки. По ряду структурных и функциональных признаков ростовые факторы сходны с цитокинами.

На рисунке 1 представлены сведения о количестве публикаций по основным химическим регуляторам за период 2000-2004гг. Данные приведены применительно к месту их действия, по рубрикам: «кровь» — «сосуд» — «сердце». Общее число публикаций для VEGF, IGF-I не уступает сведениям для наиболее «популярного» вазоактивного пептида — АП II. Однако значительно меньше исследований о роли этих ростовых факторов в отношении функции сердца. «Рекордсменом» во всех отношениях оказывается TNF-alpha, по которому общее число статей составляет за последние пять лет > 20 тысяч и в два с лишним раза превышает информацию об АП II или VEGF в рубрике «кровь». Это косвенным образом указывает на растущий интерес к исследованию нового класса химических регуляторов в соответствии с их значимостью для проблем медицины, физиологии, биохимии.

Эндотелиальный фактор роста сосудов — VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Общие представления. VEGF представляет семейство сходных по структуре и функциям ростовых факторов. VEGF-A, первый из идентифицированных представителей, фигурировал как «васкулотропин», или фактор сосудистой проницаемости VPF (vascular permeability factor). В настоящее время описаны по крайней мере четыре подтипа VEGF, с отличающимися функциями.

VEGF представляет собой группу эндотелий-специфических полипептидов, секретируемых митогенов, которые ускоряют рост сосудов, их пролиферацию и проницаемость. Экспрессия VEGF стимулируется рядом воздействий, в частности высокими дозами глюкозы. VEGF играет патогенетическую роль в микроциркуляторной дисфункции, обусловленной гипергликемией.

Благодаря уникальным функциям, VEGF реализует корреляцию процессов проницаемости, воспаления, ангиогенеза. Экспрессия мРНК VEGF отмечена в сосудистых регионах на всех стадиях эмбриогенеза, в первую очередь в клетках, подверженных капилляризации. VEGF синтезируется в макрофагах, Т-клетках, астроцитах, гладкомышечных клетках (ГМК), кардиомиоцитах, эндотелии, кератиноцитах, в ряде опухолей. Гипоксия служит одной из основных причин активации VEGF.

Ангиогенез и нейрогенез в развивающемся мозге регулируются при участии VEGF и его рецепторов, широко представленных в нейронах и в сосудистом эндотелии. VEGF увеличивает ангиогенез в ишемизированных областях мозга и снижает неврологический дефицит; блокада VEGF специфическими антителами в острой фазе ишемического инсульта уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера и увеличивает риск геморрагической трансформации [21]. Хроническая гипоперфузия тканей мозга крысы вызывает длительную экспрессию мРНК VEGF и самого пептида, которая коррелирует со стимулированным ангиогенезом [22].

О роли VEGF в патогенезе различных форм АГ. АТII, как фактор, причастный к васкулярному воспалению, активирует синтез VEGF. Инфузия АТII мышам стимулирует локальную экспрессию VEGF и его рецепторов в стенке аорты; при этом выявляются инфильтрация моноцитов в стенке аорты и ремоделирование (утолщение сосудистой стенки и фиброз). Блокада VEGF генным трансфером его рецептора (sFlt-1) ослабляет вызываемые АТII процессы воспаления и ремоделирования. При этом sFlt-1 не влияет на вызываемую АТII АГ и гипертрофию миокарда [23]. С другой стороны, известно, что АТII при участии AT2 рецепторов тормозит вызываемую VEGF структуризацию и миграцию эндотелиальных клеток в экспериментальных условиях [24]. Таким образом, многоликая роль АТII оказывается связанной с экспрессией и функцией различных регуляторных молекул и таким образом служит причиной развития васкулярной патологии.

Клинические данные свидетельствуют об увеличении уровня VEGF, определяемого в крови при различных формах гипертензивной патологии. У 286 пациентов с признаками АГ и ЭД уровень VEGF и фактора Виллебранда (свидетель ЭД) оказались существенно повышенными, тогда как уровень рецептора Flt-1 был ниже нормальных значений. После длительного менеджмента, снижающего факторы кардиоваскулярного риска, описанные изменения возвращались к показателям контрольной группы [25]. Содержание VEGF в плазме крови и в тромбоцитах оказывалось повышенным у больных АГ, наряду с увеличенным уровнем Р-селектина и ангиопоэтина-1. 6-месячная антигипертензивная терапия алмодипином нормализовала эти показатели [26].

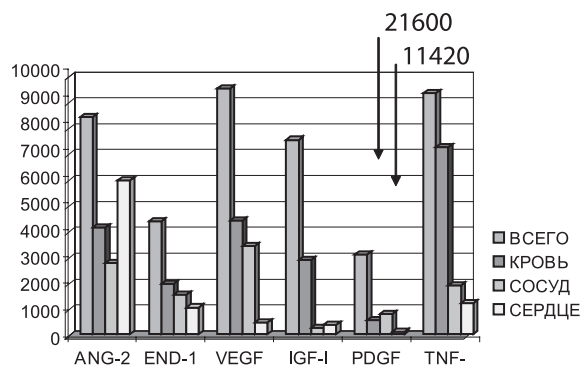
Значительно повышенная концентрация VEGF в сыворотке крови отмечена у пациенток в различные сроки нормальной беременности; однако при беременности, осложненной АГ, уровень VEGF снижался

в 2 раза. Этот факт рассматривается в качестве одной из патогенетических причин АГ беременных [27].

При легочной гипертензии (ЛГ) с синдромом Crow-Fukase концентрация VEGF в крови пациентов оказывалась чрезвычайно высокой, в то время как содержание интерлейкинов (IL-1, IL-6) и TNF-alpha оставалось нормальным. После терапии преднизолоном нивелирование клинических признаков ЛГ сопровождалось резким снижением уровня VEGF [28]. Параллельное исследование VEGF и PDGF у таких пациентов выявило увеличение первого соответственно тяжести патологии [29].

Экспериментальные исследования уточняют представления о роли VEGF в патогенезе гипертензивных состояний. Уровень фактора был повышенным в эксперименте на СГК, и внутривенное введение VEGF в течение двух часов снижало АД. При этом значения простаглицина (PGI2) и NO в крови СГК не менялись [30]. Пульсирующее механическое напряжение ГМК сосудов легких стимулировало экспрессию генов VEGF и FGF-2, способствуя развитию легочной микроциркуляторной системы легких [31].

При сравнении модельной ЛГ, вызываемой хронической гипоксией и введением крысам монокроталина, установлена экспрессия мРНК VEGF и рост числа капилляров в миоцитах правого желудочка (ПЖ) сердца для первой модели. При этом отсутствовали изменения VEGF в самих легких. При ЛГ, вызываемой монокроталином, мРНК VEGF оставалась неизменной в левом желудочке (ЛЖ), но снижалась на 50% в ПЖ и на 90% в легочной ткани [32]. На той же монокроталиновой модели ЛГ крыс принята попытка коррекции с помощью трансфера гена VEGF в систему микроциркуляции. Через 4 недели суперэкспрессия фактора приводила к значительному замедлению прогрессирования патологии: снижению АД и гипертрофии ПЖ сердца (ПЖ) [33]. Экспрессия VEGF, рассматриваемая в 14-дневной динамике гипоксической ЛГ, сопряжена с активностью транскрипторного Фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1alpha). Увеличение уровня



Примечание: ANG-2 - ангиотензин II,

END-1 - эндотелин-1

Рис.1 Количество публикаций по основным регуляторным факторам (PubMed, 2000-2004)

последнего совпадает с прогрессированием гемодинамических показателей и предшествует во времени экспрессии мРНК VEGF [34].

Роль VEGF в патогенезе ЛГ исследовалась на мышцах с генетической модификацией уровня фактора. Сверхэкспрессия VEGF-B (+/+) приводила к повышенному развитию ЛГ, вызываемой гипоксией; увеличению на 66% ГПЖ и на 27-33% его ремоделированию. Напротив, у нокаутных мышечей VEGF-B(-/-) гипоксия не вызывала роста отмеченных показателей. Результаты доказывают, таким образом, участие VEGF-B в развитии хронической гипоксической гипертензии за счет изменений в структуре и функции правого сердца. Однако, по мнению авторов, они расходятся с информацией о роли изоформы — VEGF-A, которая, наоборот, играет протективную роль в васкулярном ремоделировании, обусловленном гипоксией [35]. Иные данные свидетельствуют о протективной роли сверхэкспрессии VEGF-B в развитии гипоксической ЛГ [36]. Защитная роль VEGF в патогенезе ЛГ, вызываемой гипоксией, была продемонстрирована в экспериментах с использованием блокатора рецептора VEGF-2 (препарат SU5416). Нивелирование активности VEGF приводило к связанной с апоптозом пролиферации эндотелия и развитию тяжелой ЛГ [37]. В экспериментах на трансгенных мышцах со сверхэкспрессией TNF-alpha установлена «связка» этого фактора с VEGF в развитии ЛГ. Повышенный уровень TNF-alpha уменьшал экспрессию VEGF и его рецептора Flk-1, приводил к ремоделированию легочных сосудов и развитию тяжелой гипертензии [38]. Эти данные суммированы в таблице 1.

Инсулиноподобные факторы роста — IGF's (Insulin-like Growth Factors)

Общие представления. IGF-I и IGF-II — митогенные и трофические пептиды, имеющие структурную гомологию с инсулином. Они содержат по одной полипептидной цепи, каждая из которых включает ~ 70 аминокислотных остатков.

Циркулирующие в крови IGF's секретируются печенью и действуют как генерализованные гормоны; однако, они могут синтезироваться и в других клетках организма, выполняя функцию ауто- и паракринных регуляторов. IGF-I и IGF-II регулируют пролиферацию и дифференцировку большого числа клеток и оказывают инсулиноподобный эффект на жировую и мышечную ткани. IGF-I, известный также как Соматомедин С, стимулирует активность соматотропина. IGF-I присутствует в качестве основной формы в мозге и экспрессируется в нервной ткани в период развития, присутствуя в наивысших концентрациях в зрительном тракте, таламусе и мозжечке; обладает митогенной активностью для фибробластов, остеобластов, фетальных клеток мозга, глиальных клеток, ГМК. Оба типа IGF's продуцируются рядом опухолей.

Инсулиноподобные факторы роста и сосудистая система. Уровень IGF-I увеличен в крови пациентов с системной АГ. Установлена корреляция между уровнем свободного фактора и временем

изоволюмической релаксации сердца. Существует также позитивная корреляция между уровнем IGF-I в крови и величиной коронарного резерва у таких пациентов [39,40]. Повышенное содержание IGF-I и связывающего его пептида (IGFBP-3) также оказывается увеличенным у пациентов с АГ и выраженным склерозом сонных артерий, наряду с холестерином, липопротеидами низкой плотности и толщиной медиальной интимы сосудов. Уровень белка IGFBP-3 тесно коррелировал с величинами САД [41]. В генетических исследованиях 5132 пациентов было установлено соответствие гипертензивного статуса и низкого уровня IGF-I, обусловленного полиморфизмом его гена [42]. Сделан вывод, что изменения IGF-I следует связывать не столько с патогенезом АГ, сколько с нарушениями структуры сосудистой стенки, а увеличенный уровень фактора играет в этом смысле протективную роль. Высокий уровень IGF-I-связанного белка (IGFBP-1) в крови ассоциируется с его защитной функцией при АГ, сопряженной с диабетом 2 типа (СД-2) [43].

Локально синтезируемый в кардиомиоцитах IGF-I также ассоциируется с патофизиологией гипертензивных состояний. Очевидно ранняя, в течение 1 суток, экспрессия мРНК IGF-I, при вызываемой нагрузкой ГЛЖ предшествует трансформации кардиомиоцитов, которая проявляется только на 3 сутки [44].

О значении IGF-I для процессов клеточного роста и пролиферации свидетельствуют данные, показавшие, что АТII подавляет экспрессию фактора IGFBP-3 в ГМК аорты крысы [45]. С другой стороны, модельные эксперименты документируют стимулирующее влияние экзогенного IGF-I на продукцию ангиотензиногена и экспрессию рецептора АТ₁ в ГМК сосудов [46,47].

Тромбоцитарный ростовой фактор — PDGF (Platelet-Derived Growth Factor)

PDGF представляет собой семейство гепарин-связывающих полипептидов, которые высвобождаются из тромбоцитов во время образования сгустка. Фактор обнаружен также в клетках гладких мышц и в культуре глии. PDGF рассматривается как хемоаттрактант для фибробластов, ГМК, моноцитов и нейтрофилов. Изоформа PDGF-B стимулирует васкулярное ремоделирование и способствует синтезу TGF-beta в ГМК. Участвует в процессах репарации и заживления ран; присутствие PDGF, наряду с TGF-alpha и IGF-I, обнаружено в свежем раневом элюате человека. PDGF играет роль в росте кровеносных сосудов после трансплантации сердца: экспрессия PDGF и его рецептора может служить прогностическим показателем риска развивающейся инфекции или отторжения. PDGF синтезируется в нейронах и астроцитах в пределах всей центральной нервной системы (ЦНС). PDGF, влияя на прогениторные клетки олигодендроцитов, стимулирует их дифференцировку и созревание.

PDGF-B симулирует экспрессию ангиопоэтина-1, фактора васкулярного ремоделирования,

и способствует синтезу TGF-beta в ГМК. В то же время стимуляция эндотелиальных клеток этими факторами тормозит экспрессию PDGF-B. Речь идет, таким образом, о двунаправленной регуляции васкулярного гомеостаза, связанной с PDGF-B, ангиопоэтином-1 и TGF-beta [48]. Антитела к рецепторам PDGF вызывают атрофию интимы при моделировании рестеноза у обезьян [49]. PDGF играет важную роль в структурных изменениях кровеносных сосудов после трансплантации сердца: присутствующая в первую неделю после операции экспрессия PDGF и его рецептора может служить прогностическим показателем риска развивающейся инфекции или отторжения [50]. Показано, что механический стресс стимулирует экспрессию рецептора PDGF-Rbeta в ГМК легочной артерии (но не в эндотелии); ЛГ, вызываемая введением крысам монокроталина, также сопровождается увеличением уровня мРНК PDGF-Rbeta [51]. Экспрессия PDGF в клетках аорты гипертензивных крыс и васкулярное ремоделирование стимулируются АП II [52]. Экспрессия PDGF-A, стимулируемая гиперплазия и пролиферация васкулярных ГМК могут быть супрессированы средствами генной терапии в эксперименте [53,54].

Фактор некроза опухоли – TNF (Tumor Necrosis Factor)

TNF представляет семейство рост-стимулирующих факторов, которые влияют преимущественно на активность иммунной системы, играя важную роль в ответах Т- и В-лимфоцитов. TNF рассматривается как медиатор воспалительных реакций различного происхождения и локализации; участвует в регуляции пролиферации лимфоцитов. Отмечено участие TNF-alpha в процессах роста, дифференциации клеток и при апоптозе. Наряду с IL-1, TNF-alpha выполняет функции медиатора воспалительных процессов; экспрессируется в поврежденных миофибриллах, фибробластах, эндотелиальных и тучных клетках.

Вероятно участие TNF-alpha в сердечно-сосудистой патологии, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз. Раннее после начала острого инсульта увеличение концентрации TNF-alpha в сыворотке крови больных отражает его участие в механизмах васкулярных воспалительных реакций [55]. Однако в большинстве случаев активация TNF-alpha не соответствует характеру патологического процесса и отражает реакцию провоспалительных механизмов. Установлена причастность TNF-alpha к хронической сердечной недостаточности, которая исследовалась на трансгенных мышцах со сверхэкспрессией фактора; терапия антителами

Таблица 1

Активность ростовых факторов в клинике и в эксперименте

Патология	Вещество	Изменение	Ссылка
КЛИНИКА			
АГ	VEGF	увеличение уровня в крови,	[25]
		в тромбоцитах	[26]
АГ, осложненная СД-2	VEGF	увеличение в крови, стимуляция ф-ции сердца	[73]
ЛГ	VEGF	увеличение в крови	[28,29]
Ангиопластика коронарных сосудов	VEGF	увеличение содержания в крови, риск осложнения	[72]
Беременность	VEGF	увеличение в крови при N развитии; снижение при повышенном АД; риск прееклампсии	[27]
Эссенциал. АГ; ДЭ	IGF-I	снижение уровня в крови; повышение адгезивной ак-ти тромбоцитов	[6]
ЭКСПЕРИМЕНТ			
СГК	VEGF	увеличение в крови	[30]
СГК, инфузия	VEGF	снижение САД	[30]
ЛГ(монокроталин)	VEGF	снижение содержания в легочной артерии, ПЖ	[32]
Гипоксическая ЛГ	VEGF	увеличение уровня в крови; опережающая экспрессия HIF-I	[34]
Гипоксическая ЛГ	VEGF (+/+) (трансген.мыши)	Защита от патологии	[36]
Гипоксическая ЛГ	VEGFR-2 (-/-) (трансген.мыши)	Тяжелая патология	[37]
Трансгенные мыши	TNF-alpha (+/+)	Тяжелая ЛГ	[38]

к TNF-alpha снижала симптоматику кардиальной патологии [56].

TNF-alpha, секретируемый макрофагами, адипоцитами и миоцитами, связывают с патологией метаболического синдрома у субъектов с эссенциальной АГ. Исследование, проведенное на 85 пациентах с эссенциальной АГ, позволило прийти к заключению, что уровень циркулирующего фактора не отличается у больных АГ и при ее отсутствии. Однако содержание TNF-alpha положительно коррелирует с триглицеридами в крови и отрицательно с липопротеидами высокой плотности у нормотензивных субъектов [57]. Сравнительное исследование маркеров хронического воспаления — С-реактивного белка, IL-6 и TNF-alpha, в сочетании с контролем АД у 196 здоровых субъектов позволило установить, что TNF-alpha и IL-6 могут оцениваться как независимые «предсказатели» риска развития АГ [58].

Очевидна сопряженность TNF-alpha с другими факторами (системами) гуморальной регуляции. На трансгенных мышах с сверхэкспрессией TNF-alpha установлены признаки интенсивного развития тяжелой ЛГ и эмфиземы. У таких животных оказывалась сниженной активация VEGF и его рецептора, играющих, как было указано выше, протективную роль в патогенезе ЛГ. У TNF-alpha-трансгенных мышей пониженным оказалось также содержание матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) эндотелина-1, модулятора ЭФ [38].

В целом, можно констатировать, что на данном этапе клинических и экспериментальных исследований идет «прощупывание» патофизиологических проявлений, к которым может быть специфически причастен TNF-alpha. Из-за многообразия его функций и сопряженности с другими системами химической регуляции эта задача не находит конкретизации при рассмотрении в широком спектре модельных и клинических заболеваний. Формулируя эту специфику шире, в случае TNF-alpha речь идет, по-видимому, о факторе поливалентной клеточной и тканевой активности, и потому попытки установления его роли как «маркера» определенной патологии затруднительны.

Трансформирующие ростовые факторы — TGF-alpha, TGF-beta (Transforming Growth Factors)

Секретируемые полипептиды с молекулярной массой 5,5 кДа, включающие до 50 аминокислотных остатков; структурно на 30% повторяют гомологию эпидермального ростового фактора (EGF). TGF-alpha экспрессируется в моноцитах, кератиноцитах, во многих опухолях, а также в плаценте, в почках, гипофизе. Некоторые исследования показывают, что экспрессия мРНК TGF-beta связана с ишемическим повреждением мозга: TGF-beta1 усиливает повреждение, вызываемое глутаматом, и связанный с ними апоптоз. Экспериментальные исследования указывают на участие TGF-beta в эмбриональном васкулогенезе. Нарушение сигнальных путей, связанных

с активностью рецептора TGF-beta, служит основой ряда сосудистых расстройств — геморрагий, ЛГ и неоваскуляризации при онкогенезе [59].

У пациентов с эссенциальной АГ обнаружена повышенная экспрессия мРНК TGF-beta1; особенно высокий уровень фактора установлен у пациентов с патологией, осложненной микроальбуминурией и ГЛЖ. Блокада АТII ИАПФ и/или антагонистом рецептора снижали уровень TGF-beta1 в крови, что свидетельствует о сопряженности эффектов фактора с ангиотензиновой системой [60]. Связь TGF-alpha, его рецептора (ERFR) и VEGF изучена на трансгенных мышах со сверхэкспрессией TGF-alpha. У таких мышей находили признаки легочной васкулярной патологии, опосредованные нарушением пострецепторных сигнальных процессов в дистальных клетках эпителия. Уровень VEGF оказался сниженным в легких ювенильных и взрослых TGF-alpha-трансгенных мышей, и этот признак отмечали до проявления нарушений в сосудах легких [61].

В экспериментах на крысах с генетически обусловленной солевой АГ установлена обратная взаимосвязь TGF-beta1 и NO на препаратах колечка аорты и изолированных почечных клубочков. Результаты свидетельствуют о том, что повышенная продукция фактора в сочетании со сниженной активностью NO является возможной причиной развития нефросклероза при АГ [62]. Аналогичный вывод следует из экспериментов на SGK, у которых экспрессия TGF-beta в клубочках и капиллярах почечной коры ассоциировалась с развитием ренальных структурных нарушений [63].

Фактор роста фибробластов — FGF (Fibroblast Growth Factor)

FGF представляет большое семейство мультифункциональных полипептидов со свойствами митогенов. Основная функция состоит в стимулировании пролиферации и дифференцировки клеток эмбриональной мезодермальной и нейроэктодермальной природы. FGF играет важную роль в процессах эмбрионального развития клеток, репарации, выживания нейронов, при ССЗ, онкогенезе. Впервые представители FGF были идентифицированы как основной (basic FGF) и кислый (acid FGF) факторы. Они структурированы в комбинации по две полипептидные цепи, включающие 146 и 140 аминокислотных остатков. Известно по меньшей мере 23 представителя семейства FGF.

Acid FGF (aFGF, FGF-1) содержится преимущественно в нервной ткани, сетчатке, а также в костной ткани и остеосаркоме; Basic FGF (bFGF, FGF-2), изученный значительно больше, выполняет функции в нейрональных структурах (гипоталамус, сетчатка глаз и др.), в секретирующих органах (гипофиз, тимус, кора надпочечников), а также в почках, сердце, печени, клетках крови, многих видах опухолей. Оба фактора стимулируют рост новых капилляров *in vivo* и *in vitro*. Инфузия bFGF SGK увеличивала коллатеральный кровоток в конечности, способствуя снижению САД [64].

В клинике при исследовании у 117 пациентов с ЛГ установлен повышенный уровень bFGF; разница

содержания фактора в крови и в моче соответствует этиологии раннего патогенеза ЛГ [65]. Обнаружены различия в уровне bFGF в крови женщин с нормально протекающей беременностью и с угрозой преэклампсии. Повышенное содержание фактора может служить прогнозом мягкой формы патологии, однако, не соответствующим диагнозу хронической гипертензии [66].

В экспериментах на минисвиньях подтверждена возможная роль FGF-2 для улучшения перфузии миокарда в условиях длительного стеноза обводняющей коронарной артерии. Позитивное влияние FGF-2 было документировано в течение 3-месячного применения; результаты могут иметь значение для терапии ИБС [67]. Эти данные ассоциируются с механизмом «инженерной» реконструкции сосудистой ткани, в которой FGF-2 способствует пролиферации и синтезу коллагена в культуре обновляемых клеток аорты человека [68]. FGF-2 стимулирует развитие капилляров, а также морфогенез эндотелиальных клеток, опосредованный активацией рецепторов VEGFR1 и включением модулин/калмодулин-зависимого сигнала [69].

Заключение («Посредники», «Предикторы», «Мишени»?)

Базовый принцип большинства ССЗ связан с дисфункцией эндотелиального слоя, «сопровождающего» всю структуру сосудистого ложа. Исследование многофакторной биохимической системы эндотелиальных регуляторов, как исходной причины патогенеза вазальных расстройств, имеет конечной целью поиск «мишеней» терапевтического воздействия [70]. Большая роль также отводится поиску на этой основе биомаркеров (предикторов) отдельных звеньев патологических процессов, имеющих отношение к ЭД, претромбозу, формированию атеросклеротической бляшки и апоптоза, как программируемой гибели клеток [71].

Попытки точного определения химических регуляторов сосудистых процессов в качестве факторов патогенеза, т.е. ведущих компонентов разви-

тия заболевания, или посредников («медиаторов»), т.е. компонентов, сопряженно участвующих в реализации патологического процесса, с позиций клинической практики могут быть оценены в качестве: (а) маркеров — компонентов, первоначально свидетельствующих о конкретных участниках (факторах) патологического процесса; (б) предикторов («предвестников») определенных этапов заболевания, наконец, (в) мишеней — компонентов, по которым осуществляется корректирующее терапевтическое воздействие. Очевидно, именно с этих позиций формулируется современная стратегия по отношению к системам химической регуляции физиологических процессов и тех ситуаций, когда регуляторы нормальных физиологических состояний становятся компонентами патогенеза.

В современной клинике или при экспериментальном анализе роль того или иного компонента химической регуляции выявляется достаточно стереотипными исследовательским набором: (1) изменение содержания вещества в крови, ткани, органе; (2) изменение функции после добавления определенных доз вещества; (3) фармакологическое изменение активности регулятора путем модуляции его рецепторов или активности ферментов метаболизма; (4) генетическая модуляция — посредством нокаутного воздействия или сверхэкспрессии исследуемого компонента. Практически все эти приемы современного анализа используются для большинства интересующих исследователя соединений, и на том строятся представления о его значимости согласно перечисленным выше признакам («маркер», «мишень» и т.д.).

Применительно к рассмотренным сосудистым ростовым факторам эти представления иллюстрируются данными таблицы 2. И хотя количество таких работ сравнительно невелико, общая значимость исследуемых ростовых факторов и «встроенность» их в систему химической регуляции кардиоваскулярных процессов заставляют с интересом и надежной следить за развитием этих исследований.

Таблица 2

Ростовые факторы: Посредники? Предикторы? Мишени?

Вещество	Изменение	Прогноз	Ссылка
TNF-alpha	увеличение	прогноз развития АГ	[58]
TNF-alpha	увеличение	ИМ; ангиопластика отрицательный прогноз	[74]
IGF-I	снижение	риск атеросклероза	[42]
VEGF	увеличение	риск при коронарной ангиопластике	[72]
VEGF	снижение	риск преэклампсии при повышенном АД	[27]
VEGF-B	увеличение	защитная роль при ЛГ	[36]
PDGF	увеличение	риск отторжения при трансплант. сердца	[50]
bFGF	увеличение	соответствует мягкой, но не хронической форме АГ	[66]
bFGF	увеличение	при разнице в крови и в моче - диагностика ЛГ	[65]

Выводы

АГ развивается как «комплекс дезорганизаций» компонентов химической регуляции ССС организма.

Триада процессов: «окислительный стресс — воспаление — ЭД» служит основой формирования сосудистой патологии, развития АГ и органических поражений.

Помимо систем пептидных регуляторов (АПГ, эндотелин-1, атриальные натрийуретические фак-

торы), катехоламинов и др., в патогенезе васкулярных расстройств принимают участие полипептидные ростовые факторы, встроенные в общую систему химической регуляции и играющие роль модуляторов нормальных и нарушенных процессов.

Новые подходы в терапевтической стратегии кардиоваскулярной патологии связаны с изучением места и роли ростовых факторов, рассматриваемых в конкретной ситуации в качестве «посредников», «предикторов» или «маркеров» заболевания.

Литература

- Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 40(7): 48-61.
- Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? Hypertension 2004; 44(3): 248-52.
- Гомазков О.А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной функции. Роль эндогенных химических регуляторов. Успехи физиол наук 2000; 31(4): 48-62.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П., Суворова С.С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1(2): 79-90.
- Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции. Кардиоваск тер профил 2003; 2(4): 68-86.
- Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. и др. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии. Кардиология 2003; 43(7): 61-4.
- Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II. Int J Biochem Cell Biol 2003; 35(6): 881-900.
- El Bekay R, Alvarez M, Monteseirin J, et al. Oxidative stress is critical mediator of the angiotensin II signal in human neutrophils: involvement of mitogen-activated protein kinase, calcineurin, and the transcription factor NF-kappaB. Blood 2003; 102(2): 662-71.
- Constanzo A, Moretti F, Burgio VL, et al. Endothelial activation of angiotensin II through NFkappaB and p38 pathways: Involvement of NFkappaB-inducible kinase, free oxygen radicals, and selective inhibition by aspirin. J Cell Physiol 2003; 195(3): 402-10.
- Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. Am J Hypertens 2002; 15(10 Pt 1): 891-5.
- Phillips MI, Kimura B. Antisense therapeutics for hypertension: targeting the Renin-Angiotensin system. Methods Mol Med 2004; 106: 51-68.
- Viridis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12(2): 181-7.
- De Gennaro Colonna V, Rossoni G, Rigamonti A, et al. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats. Eur J Pharmacol 2002; 450(1): 61-6.
- Hatta T, Nakata T, Harada S, et al. Lowering of blood pressure improves endothelial dysfunction by increase of NO production in hypertensive rats. Hypert Res 2002; 25(3): 455-60.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Г. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами АПФ. Кардиология 2001; 41(5): 100-4.
- Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов А.А. и др. Динамике показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2001; 41(6): 31-4.
- Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология 2002; 42(4): 58-67.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. EMBO J 1987; 6: 1145-54.
- Calza L, Giardino L, Giuliani A, et al. Nerve growth factor control of neuronal expression of angiogenic and vasoactive factors. Proc Nat Acad Sci USA 2001; 98(7): 4160-5.
- Гомазков О.А. «Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание». Электронная версия CD-Rom. Москва 2004.
- Zhang ZG, Chopp M. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. J Clin Invest 2000; 106(7): 829-38.
- Hai J, Li ST, Lin Q, et al. Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis induced by chronic cerebral hypoperfusion in rat brain. Neurosurgery 2003; 53(4): 963-70.
- Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, et al. Essential Role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. Hypertension 2004; 44(3): 264-70.
- Benndorf R, Boger RH, Ergun S, et al. Angiotensin II type 2 receptor inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration and in vitro tube formation of human endothelial cells. Circ Res 2003; 93(5): 438-47.
- Felmeden DC, Spencer CG, Belgore FM, et al. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. Am J Hypertens 2003; 16(1): 11-20.
- Nadar SK, Blann AD, Lip GY. Plasma and platelet-derived vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in hypertension: effects of antihypertensive therapy. J Intern Med 2004; 256(4): 331-7.
- Chen J, Wen A, Hong D. [Changes and significance of concentrations of serum vascular endothelial growth factor in patients with pregnancy induced hypertension]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000; 35(2): 72-4.
- Nimi H, Arimura K, Jonosono M, et al. VEGF is causative for pulmonary hypertension in patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Intern Med 2000; 39(12): 1101-4.
- Eddahibi S, Humbert M, Sediame S, et al. Imbalance between platelet vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in pulmonary hypertension. Effect of prostacyclin therapy. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(4 Pt 1): 1493-9.
- Yang R, Ogasawara AK, Zioncheck TF, et al. Exaggerated hypotensive effect of vascular endothelial growth factor in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2002; 39(3): 815-20.
- Quinn TP, Schlueter M, Soifer SJ, Gutierrez JA. Cyclic mechanical stretch induces VEGF and FGF-2 expression in pulmonary vascular smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 282 (5): L897-903.

32. Partovian C, Adnot S, Eddahibi S, et al. Heart and lung VEGF mRNA expression in rats with monocrotaline- or hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1998; 275(6 Pt 2): H1948-56.
33. Campbell AI, Zhao Y, Sandhu R, Stewart DJ. Cell-based gene transfer of vascular endothelial growth factor attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104(18): 2242-8.
34. Li QF, Dai AG. Hypoxia-inducible factor-1 alpha regulates the role of vascular endothelial growth factor on pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117(7): 1023-8.
35. Wanstall JC, Gambino A, Jeffery TK, et al. Vascular endothelial growth factor-B-deficient mice show impaired development of hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 55(2): 361-8.
36. Louzier V, Raffestin B, Leroux A, et al. Role of VEGF-B in the lung during development of chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284(6): L926-37.
37. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J* 2001; 15(2): 427-38.
38. Fujita M, Mason RJ, Cool C, et al. Pulmonary hypertension in TNF-alpha-overexpressing mice is associated with decreased VEGF gene expression. *J Appl Physiol* 2002; 93(6): 2162-70.
39. Galderisi M, Vitale G, Lupoli G, et al. Inverse association between free insulin-like growth factor-1 and isovolumic relaxation in arterial systemic hypertension. *Hypertens* 2001; 38(4): 840-5.
40. Galderisi M, Caso P, Cicala S, et al. Positive association between circulating free insulin-like growth factor-1 levels and coronary flow reserve in arterial systemic hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(9): 766-72.
41. Watanabe T, Itokawa M, Nakagawa Y, et al. Increased levels of insulin-like growth factor binding protein-3 in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2003; 16(9 Pt1): 754-60.
42. Schut AF, Janssen JA, Deinum J, et al. Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke* 2003; 34(7): 1623-7.
43. Heald AH, Siddals KW, Fraser W, et al. Low circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) are closely associated with the presence of macrovascular disease and hypertension in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(8): 2629-36.
44. Huang CY, Buchanan DL, Gordon RL Jr, Sherman MJ, et al. Increased insulin-like growth factor-I gene expression precedes left ventricular cardiomyocyte hypertrophy in a rapidly-hypertrophying rat model system. *Cell Biochem Funct* 2003; 21(4): 355-61.
45. Anwar A, Zahid AA, Phillips L, Delafontaine P. Insulin-like growth factor binding protein-4 expression is decreased by angiotensin II and thrombin in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2): 370-6.
46. Kamide K, Hori MT, Zhu JH, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 2000; 18(8): 1051-6.
47. Muller C, Reddett A, Wassmann S, et al. Insulin-like growth factor induces up-regulation of AT(1)-receptor gene expression in vascular smooth muscle cells. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1(3): 273-7.
48. Nishishita T, Lin PC. Angiopietin 1, PDGF-B, and TGF-beta gene regulation in endothelial cell and smooth muscle cell interaction. *J Cell Biochem* 2004; 91(3): 584-93.
49. Englesbe MJ, Hawkins SM, Hsieh PC, et al. Concomitant blockade of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta induces intimal atrophy in baboon PTFE grafts. *J Vasc Surg* 2004; 39(2): 440-6.
50. Sack FU, Vielfort TJ, Koch A, et al. The role of platelet derived growth factor in endomyocardial biopsies shortly after heart transplantation in relation to postoperative course. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(1): 91-7.
51. Tanabe Y, Saito M, Ueno A, et al. Mechanical stretch augments PDGF receptor beta expression and protein tyrosine phosphorylation in pulmonary artery tissue and smooth muscle cells. *Mol Cell Biochem* 2000; 215(1-2): 103-13.
52. Kim S, Zhan Y, Izumi Y, et al. In vivo activation of rat aortic platelet-derived growth factor and epidermal growth factor receptors by angiotensin II and hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(12): 2539-45.
53. Kishioka H, Fukuda N, Wen-Yang H, et al. Effects of PDGF A-chain antisense oligodeoxynucleotides on growth of cardiovascular organs in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2001; 14(5 Pt 1): 439-45.
54. Miller-Kasprzak E, Niemir ZI, Czekalski S. The role of platelet-derived growth factor A (PDGF-A) in hypertension and renal diseases. Part 2: a role of PDGF-A in kidney diseases. *Pol Merkuriusz Lek* 2004; 16(94): 403-5.
55. Intiso D, Zarrelli MM, Lagioia G, et al. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci* 2004; 24(6): 390-6.
56. Kadokami T. Antitumor necrosis factor-alpha antibody limits heart failure in a transgenic model. *Circulation* 2001; 104(10): 1094-7.
57. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exper Hypert* 2000; 22(6): 595-606.
58. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19(2): 149-54.
59. Goumans MJ, Lebrin F, Valdimarsdottir G. Controlling the angiogenic switch: a balance between two distinct TGF-beta receptor signaling pathways. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13(7): 301-7.
60. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Association between transforming growth factor-beta and hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(7): 604-11.
61. Le Cras TD, Hardie WD, Fagan K, et al. Disrupted pulmonary vascular development and pulmonary hypertension in transgenic mice overexpressing transforming growth factor-alpha. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285(5): L1046-54.
62. Ying WZ, Sanders PW. The interrelationship between TGF-beta1 and nitric oxide is altered in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(5): F902-8.
63. Tahira Y, Fukuda N, Endo M, et al. Transforming growth factor-beta expression in cardiovascular organs in stroke-prone spontaneously hypertensive rats with the development of hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25(6): 911-8.
64. Srivastava S, Terjung RL, Yang HT. Basic fibroblast growth factor increases collateral blood flow in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(3): H1190-7.
65. Benisty JI, McLaughlin VV, Landzberg MJ, et al. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126(4): 1255-61.
66. Hohlagschwandtner M, Knofler M, Ploner M, et al. Basic fibroblast growth factor and hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21(3): 235-41.
67. Biswas SS, Hughes GC, Scarborough JE, et al. Intramyocardial and intracoronary basic fibroblast growth factor in porcine hibernating myocardium: A comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(1): 34-43.
68. Fu P, Sodiani R, Luders C, et al. Effects of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta on maturation

- of human pediatric aortic cell culture for tissue engineering of cardiovascular structures. ASAIO J 2004; 50(1): 9-14.
69. Kanda S, Miyata Y, Kanetake H. Fibroblast growth factor-2-mediated capillary morphogenesis of endothelial cells requires signals via Flt-1/vascular endothelial growth factor receptor-1: possible involvement of c-Akt. J Biol Chem 2004; 279(6): 4007-16.
70. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: From physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol 1999; 31(1): 61-74.
71. Pahor M, Elam MB, Garrison RJ, et al. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. Arch Intern Med 1999; 159(3): 237-45.
72. Sautiere K, Susen F, Cuillereta G. Hepatocyte Growth Factor and VEGF serum level: risk factors for clinical events at one year after PTCA. Europ Soc Cardiol Congres (Munich) 2004; poster 1343.
73. Iacobellis G, Cipriani R, Gabriele A, et al. High circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is related to a better systolic function in diabetic hypertensive patients. Cytokine 2004; 27(1): 25-30.
74. Witthaut W, Stövesandt X, Prondzinsky A, et al. Elevated TNF-alpha in acute myocardial infarction following primary angioplasty is associated with poor prognosis. J Hypert 2003; 21(Suppl 4): 913.

Поступила 16/03-2005