

Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца

И.В. Сергиенко, А.Е. Семёнова, В.П. Масенко, Л.И. Хабибуллина, С.А. Габрусенко, В.В. Кухарчук, Ю.Н. Беленков

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава». Москва, Россия

Myocardial revascularization effects on vascular endothelial growth factor and transforming growth factor β -1 in coronary heart disease patients

I.V. Sergienko, A.E. Semenova, V.P. Masenko, L.I. Habibullina, S.A. Gabrusenko, V.V. Kukharchuk, Yu.N. Belenkov

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development, Moscow, Russia

Цель. Изучить динамику сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) и рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после реваскуляризации.

Материал и методы. Основную группу составили 40 больных ИБС, которым была выполнена транскатетерная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) – 75% или операция коронарного шунтирования (КШ) – 25%. В группу контроля включены 30 здоровых добровольцев. Забор крови осуществлялся натощак за сутки и через 6 дней после реваскуляризации, а у здоровых добровольцев однократно натощак.

Результаты. У больных основной группы базальный уровень VEGF (в покое) достоверно не отличался от уровня VEGF у здоровых добровольцев – $192,4 \pm 166,1$ пг/мл и $166,9 \pm 96,9$ пг/мл соответственно ($p=0,4$); выявлено достоверное различие между базальным уровнем TGF в основной ($11 \pm 4,9$ пг/мл) и контрольной ($120 \pm 32,4$ пг/мл) группах ($p<0,0001$). Содержание sVEGF-R1 в обеих группах было на уровне чувствительности метода, растворимые рецепторы к VEGF практически отсутствовали в крови здоровых добровольцев и больных ИБС – sVEGF-R1. Через 6 дней после реваскуляризации достоверно увеличилась концентрация VEGF – базальный уровень составил $192,4 \pm 166,1$ пг/мл, после реваскуляризации – $264,7 \pm 226,6$ пг/мл ($p=0,066$). Однако достоверные изменения в содержании TGF и sVEGF-R1 отсутствовали. Во всех остальных случаях имело место достоверное повышение VEGF после реваскуляризации, что обусловлено транзиторной ишемией миокарда, вызванной процедурой реваскуляризации.

Заключение. Ишемия миокарда приводит к повышению содержания VEGF и понижению TGF. На концентрацию sVEGF-R1 ишемия миокарда (значимого) влияния не оказывает.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β 1, ишемия миокарда, реваскуляризация миокарда, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To assess the dynamics of vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF- 1) and VEGF receptor Flt-1 (sFlt-1 or sVEGF-R1) levels in coronary heart disease (CHD) patients before and after myocardial revascularization.

Material and methods: We examined fasting serum VEGF, TGF- β 1 and sVEGF-R1 concentrations in 40 CHD patients (main group) 1 day before and 6 days after successful myocardial revascularization (percutaneous coronary intervention, PCI – 75%; grafting bypass surgery – 25%). Control group included 30 healthy volunteers, with fasting blood samples taken once.

© Коллектив авторов, 2007
Тел.: (495) 414-72-86
e-mail: igor@cardioline.ru

Results: Serum levels of VEGF and TGF- β 1 in controls were $166,9 \pm 96,9$ and $120 \pm 32,4$ pg/ml, respectively. Before myocardial revascularization in CHD patients, VEGF level was $192,4 \pm 166,1$ pg/ml, and TGF- β 1 level was $11 \pm 4,9$ pg/ml. There was no significant difference in basic serum levels of VEGF ($p=0,4$), but TGF- β 1 levels were significantly lower in CHD patients, comparing to controls ($p<0,0001$). sVEGF-R1 levels were very low in main ($0,3$ pg/ml) and control ($0,2$ pg/ml) groups ($p>0,05$). After myocardial revascularization, the levels of VEGF, TGF- β 1 and sVEGF-R1 were $264,7 \pm 226,6$, $11,7 \pm 4,9$, and $0,2$ pg/ml, respectively. There was a significant increase in VEGF levels ($p=0,066$), without any substantial changes in TGF- β 1 ($p>0,05$) and sVEGF-R1 ($p>0,05$) levels 6 days after revascularization. VEGF level reduction was observed in 6 out of 30 (20%) patients after PCI and in 2 out of 10 (20%) patients after grafting bypass surgery. In the other cases, post-revascularization VEGF level increased significantly, due to intra-revascularization transient myocardial ischemia.

Conclusion: Myocardial ischemia increased VEGF levels and decreased TGF- β 1 levels, not affecting sVEGF-R1 concentration.

Key words: Vascular endothelial growth factor, transforming growth factor-beta1, myocardial ischemia, myocardial revascularization, coronary heart disease.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию среди причин смертности [1]. Несмотря на развитие методов инвазивной реваскуляризации миокарда, появление новых медикаментозных препаратов для лечения ИБС, существует необходимость поиска новых способов лечения и профилактики развития осложнений.

Актуальной проблемой современной кардиологии является стимуляция роста новых артерий, что подразумевает изучение процессов ангиогенеза.

Терапевтический ангиогенез — это метод, направленный на усиление нативного ангиогенеза у больных ИБС. В настоящий момент проводятся исследования возможностей усиления ангиогенеза путем введения факторов ангиогенеза или генов, кодирующих эти факторы, стволовых клеток и генетических изменений. Наличие клинических исследований позволяет оценить полученные результаты и определить наиболее перспективные направления терапевтического ангиогенеза.

Ангиогенез представляет собой комплекс тонко регулируемых каскадных реакций, в которые вовлечено большое количество факторов роста, в т.ч. сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF). В результате ангиогенеза происходит пролиферация эндотелиальных клеток в новую сосудистую сеть. Ангиогенез активируется ишемией или воспалением, но вновь возникшие капилляры могут восстанавливать эффективную перфузию лишь в незначительном объеме. Развитие коллатерального кровообращения при наличии хронической недостаточности коронарного кровообращения является результатом ангиогенеза, комплексного про-

цесса, вовлекающего большое количество разных типов клеток и факторов роста. Обеспечение полноценного кровоснабжения возможно при формировании всех типов сосудов («сосудогенезе») в результате дифференцировки клеток-предшественников; однако данный процесс невозможен в полностью сформированных (пост-эмбриональных) тканях [2]. Формирование больших сосудов с хорошо развитой медией в результате ангиогенеза и «сосудогенеза» способствует восстановлению эффективной перфузии в должном объеме и является целью терапевтического ангиогенеза.

Основными факторами роста, контролирующими ангиогенез, являются VEGF, трансформирующий фактор роста — TGF- β , фактор роста гепатоцитов — HGF, FGF, фактор некроза опухоли — TNF- α , металлопротеиназы, урокиназы.

VEGFs, вероятно, наиболее изученная группа факторов роста (факторов ангиогенеза). Наиболее известным является VEGF-A; вырабатывается, по крайней мере, 4 изоформы VEGF-A, содержащие 121 (VEGF121), 165 (VEGF165), 189 (VEGF189), 206 (VEGF206) аминокислоты [3]. Вследствие отличия изоформ VEGF по их способности связываться с гепарином различается и их потенциальная роль в ангиогенезе: VEGF165 имеет гораздо большее значение, чем VEGF121. VEGF121 и VEGF165 секретируются в экстрацеллюлярном пространстве, в то время как VEGF189 и VEGF206 всегда находятся внутри клетки из-за их большого сродства к гепаринсульфату. VEGF-E является вирусным белком, не имеющим гомологов среди млекопитающих. Все формы VEGF с разной афинностью связываются с одним, двумя либо со всеми тремя рецепторами VEGF группы тирозин киназ: flt-1

(VEGFR-1), KDR/flk-1 (VEGFR-2) и flt-4 (VEGFR-3).

VEGF оказывает множество эффектов на эндотелиальные клетки: повышенную миграцию, увеличение выживаемости клеток, продукцию активаторов плазминогена и интерстициальных коллагеназ, что связано с ангиогенезом [4,5]. VEGF не индуцирует пролиферацию других клеток, таких как гладкомышечные клетки или фибробласты, хотя и усиливает их миграцию [6].

Другим важным фактором роста является TGF (TGF- α и TGF- β) – трансформирующий фактор роста. TGF- β 1 был впервые выделен более 20 лет назад из культуры клеток саркомы по его способности стимулировать свойство эпидермального фактора роста вызывать трансформацию и пролиферацию не-неопластических (non-neoplastic) фибробластов [7,8]. В настоящее время известно более 30 структурно сходных представителей семейства TGF- β , к ним относится и TGF- β 1. TGF- β 1 связан с широким спектром биологических процессов, включая пролиферацию, рост, дифференцировку и апоптоз клеток [9]. TGF- β играет роль в патофизиологии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В ответ на гемодинамическую перегрузку [10] и ишемию миокарда [11] кардиомиоциты синтезируют и секретируют TGF- β 1. Действие TGF- β 1 опосредовано взаимодействием специфических рецепторов, стимулированным лигандами [12]. Конечный комплекс проникает в ядро клетки и связывается как с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК)-связанными кофакторами, так и с коактиваторами/корепрессорами, что, в конечном счете, ведет к регулируемой транскрипции генов-мишеней.

Взаимодействие между этими факторами и их участие в процессе ангиогенеза нельзя считать до конца изученными. В настоящей работе исследовалась динамика VEGF, TGF- β 1, а также растворимых рецепторов к VEGF – sVEGF-R1 на фоне ишемии миокарда.

Цель исследования – оценить влияние ишемии миокарда на уровень VEGF, sVEGF-R1 и TGF- β 1 у больных ИБС.

Материалы и методы

В исследование включены 40 больных ИБС: стабильной стенокардией II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; 34 мужчины и 6 женщин, средний возраст $57,1 \pm 7,2$

лет, которые составили основную группу. Набор больных проводили в течение 1 года. Критерием включения служило наличие стабильной стенокардии в сочетании с положительным результатом велоэргометрии (ВЭМ), при условии, что пациент направлялся на реваскуляризацию миокарда методом транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) или операции коронарного шунтирования (КШ). Проба на наличие ишемии миокарда считалась положительной при регистрации на электрокардиограмме (ЭКГ) горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,08 сек после точки J) по сравнению с исходной ЭКГ, либо безболевой горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST $\geq 1,5$ мм; длительность физической нагрузки (ФН) составляла не менее 3 минут. Во всех случаях диагноз был верифицирован методом коронароангиографии (КАГ).

Критериями исключения служили: сердечная недостаточность, сахарный диабет, воспалительные заболевания, гипотиреоз, цирроз печени, нарушения функции почек, острый коронарный синдром (ОКС).

Наличие факторов риска ИБС отмечено у 33 больных из 40: у 27 (67,5 %) – артериальная гипертензия; у 26 (65%) – избыточная масса тела (МТ), индекс МТ (ИМТ) > 25 кг/м²; 8 (20%) человек курили; 11 (28%) курили ранее; гиперлипидемия выявлена у 29 (72,5 %) больных. ИМТ составил в среднем $29,1 \pm 1,24$ кг/м². По результатам КАГ у больных имелось поражение от 1 до 6 коронарных артерий (КА), в среднем $2,3 \pm 1,4$ КА. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) средние размеры камер сердца составили: аорта $3,4 \pm 0,3$ см, левое предсердие $3,5 \pm 0,4$ см, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) $5,2 \pm 0,3$ см, конечный систолический размер ЛЖ $3,3 \pm 0,6$ см, фракция выброса ЛЖ $58,4 \pm 4,1$ %. Зоны нарушенной сократимости ЛЖ наблюдали у 13 больных. По результатам анализа крови средний уровень холестерина был $5,8 \pm 1,5$ ммоль/л, триглицеридов $2,3 \pm 1,0$ ммоль/л, глюкозы $5,3 \pm 1,1$ ммоль/л, СОЭ составила $4,2 \pm 2,51$ мм/час.

У 52,5 % пациентов в прошлом имелся документированный инфаркт миокарда (ИМ), 75% больных перенесли процедуру эндоваскулярной реваскуляризации, 25% – операцию КШ. По поводу основного заболевания все больные получали аспирин и статины, 32 (80%) – β -адреноблокаторы, 28 (70%) – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 6 (15%) – антагонисты кальция, 19 (48%) – мочегонные.

Методами контроля служили: клиническое обследование – жалобы, анамнез, физикальное обследование; ЭКГ; ВЭМ; ЭхоКГ; КАГ; общий и биохимический анализы крови.

В группу контроля вошли 30 здоровых добровольцев, средний возраст $46 \pm 12,3$ лет, 26 мужчин, 4 женщины.

В крови пациентов и здоровых добровольцев определяли уровень сердечного VEGF, рецепторов VEGF – sVEGF-R1 и TGF- β 1. С этой целью у пациентов натошак проводили забор 20 мл венозной крови за сутки до реваскуляризации миокарда и через 6 дней после. До забора крови не разрешался прием короткодействующих нитратов. Во всех случаях во время процедуры осложнений не возникло, блокаторы Ib/IIIa рецепторов не вводились. У здоровых добровольцев забор крови производили однократно натошак.

До определения VEGF, sVEGF-R1 и TGF- β 1 – образцы крови инкубировали 5-10 мин при комнатной темпе-

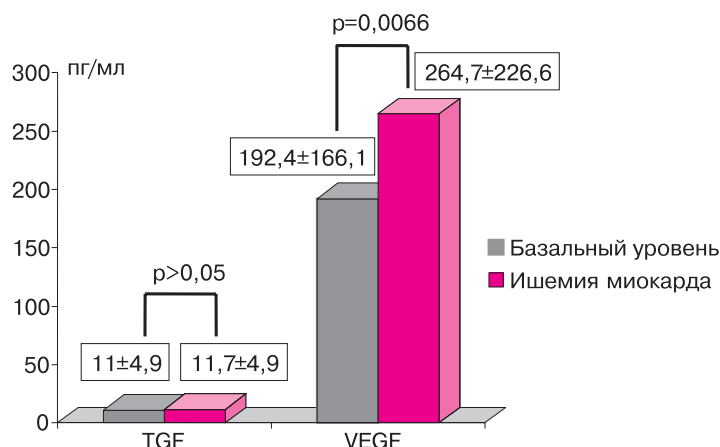


Рис. 1 Динамика уровней VEGF, TGF и sVEGF-R1 на фоне транзиторной ишемии миокарда, связанной с ТБКА или операцией КШ.

ратуре, центрифугировали в течение 20 мин при 1500G и $t + 40^{\circ}\text{C}$. После этого образцы хранились при температуре -70°C . Определение уровней VEGF, sVEGF-R1 и TGF- $\beta 1$ производили методом ELISA с использованием диагностических наборов Human VEGF, Multispecies TGF- $\beta 1$ фирмы Biosource (Бельгия), а также Human sVEGF-R1 фирмы Bender MedSystems. Определяемая концентрация 0-1500 пг/мл, чувствительность 5 пг/мл для VEGF, 0,156-10 пг/мл и 0,06 пг/мл для sVEGF-R1, 0-2000 пг/мл и 15,6 пг/мл для TGF.

При статистической обработке полученных результатов использовали программы Excel и Medcalc с применением критериев t Стьюдента, точного теста Фишера для качественных показателей.

Результаты

Во всех группах распределение VEGF, TGF и sVEGF-R1 было нормальным ($p > 0,20$ по Колмогорову-Смирнову), что позволило использовать параметрические методы статистики.

У больных основной группы базальный уровень VEGF (в покое) достоверно не отличался от VEGF у здоровых добровольцев — $192,4 \pm 166,1$ пг/мл и $166,9 \pm 96,9$ пг/мл, соответственно ($p = 0,4$). Напротив, было выявлено достоверное различие между базальным уровнем TGF в основной ($11 \pm 4,9$ пг/мл) и контрольной ($120 \pm 32,4$ пг/мл) группах ($p < 0,0001$); т.е. у здоровых добровольцев уровень TGF был достоверно выше.

Уровень sVEGF-R1 в обеих группах был на уровне чувствительности метода, растворимые рецепторы к VEGF практически отсутствовали в крови как здоровых добровольцев, так и больных ИБС: sVEGF-R1 у здоровых добровольцев составил 0,2 пг/мл, у больных ИБС 0,3 пг/мл ($p > 0,05$).

Через 6 дней после реваскуляризации отмечалось достоверное увеличение содержания

VEGF: базальный уровень составил $192,4 \pm 166,1$ пг/мл, после реваскуляризации — $264,7 \pm 226,6$ пг/мл ($p = 0,0066$). Не было выявлено достоверных изменений концентрации TGF и sVEGF-R1. До реваскуляризации уровень TGF составил $11 \pm 4,9$ пг/мл, после — $11,7 \pm 4,9$ пг/мл ($p > 0,05$), содержание sVEGF-R1 — 0,3 пг/мл и 0,2 пг/мл, соответственно ($p > 0,05$).

Наблюдалось снижение уровня VEGF у 6 (20%) из 30 больных после ТБКА и у 2 из 10 (20%) после операции КШ. Во всех остальных случаях отмечено достоверное повышение VEGF после реваскуляризации.

Следует отметить, что уровень факторов ангиогенеза после реваскуляризации отражает ишемию миокарда, вызванную самой процедурой реваскуляризации, т.е. повышение VEGF на фоне ТБКА обусловлено транзиторной ишемией миокарда. Динамика уровней факторов ангиогенеза отображена на рисунке 1.

Отсутствовала корреляция между содержанием факторов ангиогенеза и количеством пораженных КА, уровнем общего холестерина, толерантностью к ФН по результатам нагрузочной пробы. Следует отметить, что все пациенты находились на терапии статинами, что ни могло не повлиять на результаты.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что ишемия миокарда приводит к повышению уровня VEGF и понижению TGF. На содержание sVEGF-R1 ишемия миокарда значимого влияния не оказывает.

Обсуждение

Понятие процесса коронарного ангиогенеза подразумевает изучение динамики основных факторов ангиогенеза на фоне различных патологических состояний. Полученные данные

совпадают с результатами зарубежных исследователей [13,14]. У больных ИБС уровень VEGF в сыворотке крови выше, а концентрация TGF ниже, чем у здоровых людей. Возникновение ИМ или наличие ОКС ведет к повышению VEGF [15-17]. Операция КШ вызывает стойкое увеличение VEGF и 6-часовое повышение TGF [18], причем рост TGF объясняют респираторными механизмами. Не представляется возможным определить взаимосвязь между степенью выраженности транзиторной ишемии миокарда во время реваскуляризации и динамикой VEGF, как было показано у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST. У больных ИМ повышение уровня VEGF сыворотки крови коррелирует с динамикой креатинфосфокиназы, т.е. со степенью выраженности некроза сердечной мышцы [19].

Полученное снижение концентрации VEGF у 8 больных после реваскуляризации можно объяснить тем, что не во всех случаях ТБКА является методом, вызывающим кратковременную ишемию миокарда, т.е. в ряде случаев процедура ТБКА не приводит к ишемии за счет развитого коллатерального кровотока. Следует отметить, что уровень VEGF повышается только при наличии ишемии миокарда, в покое у больных ИБС с умеренно выраженным коронарным атеросклерозом содержание VEGF может не отличаться от такового у здоровых лиц [20]. Отсутствие корреляции между поражением коронарного русла и уровнем VEGF объясняется тем, что именно ишемия вызывает увеличение его концентрации, т.е. даже у больных с многосудистым поражением коронарного русла в условиях покоя ишемия миокарда может быть не выражена [21]. Однако сомнительно, что этот фактор роста может быть использован как маркер ишемии, т.к. его повышение может быть вызвано ишемией других органов [22], а также увеличением его в подострую фазу ИМ [23]. Доказано, что в ответ на ишемию (гипоксию) миокарда, в кардиомиоцитах увеличивается экспрессия VEGF [24]. Этот процесс запускается белком, который называется гипоксия-индуцируемый фактор (HIF-1 α и HIF-1 β) [25]. Увеличение экспрессии VEGF в свою очередь запускает процесс ангиогенеза КА [24]. Данный механизм позволил предположить, что введение VEGF больным ИБС позволит стимулировать формирование новых

КА; на введение VEGF возлагались определенные надежды [26]. Было проведено большое клиническое исследование AGENT (Angiogenic Gene Therapy) [27]. Пациентам со стабильной стенокардией интракоронарно вводили ген, стимулирующий синтез VEGF — Ad5FGF-4. Однако фаза III данного исследования показала, что достоверного отличия от введения плацебо нет [27]. Подобная неудача объясняется тем, что интракоронарное введение генов, кодирующих выработку VEGF неэффективно, необходимо использовать интрамиокардиальное введение.

Повышение VEGF и понижение TGF в ответ на ишемию является защитной функцией организма, т.е. ишемия сама по себе стимулирует ангиогенез. Но чаще всего новые артерии не успевают вырасти до возникновения осложнений заболевания.

Остается неясным, является ли высокий уровень VEGF положительным или отрицательным прогностическим признаком. С одной стороны, его повышение свидетельствует об усиленном ангиогенезе, с другой — о наличии значимой ишемии миокарда. В любом случае лечение должно быть направлено на повышение VEGF. Следует отметить, что до конца не ясно, достаточно ли стимулировать повышение одного фактора для положительного влияния на ангиогенез, что возможно путем введения молекулы ДНК, стимулирующей выработку одного фактора ангиогенеза, или необходима одновременная стимуляция нескольких факторов. Известно, что стимуляция коронарного ангиогенеза методом усиленной наружной контрпульсации приводит к сдвигу многих факторов роста [28].

Практический интерес вызывает с одной стороны возможность по уровню факторов роста в крови судить об успешности реваскуляризации миокарда, с другой — об эффективности стимуляции коронарного ангиогенеза. Однако для подобных рекомендаций необходимо продолжить исследование динамики факторов роста, в частности изучить влияние различных препаратов на уровень этих факторов. Имеются публикации о снижении уровня VEGF на фоне терапии аспирином [29]. Известны работы, в которых доказано, что гиперхолестеринемия блокирует индуцирование коронарного ангиогенеза под воздействием повышенного уровня VEGF [30,31]; иными словами повыше-

ние холестерина блокирует ангиогенез несмотря на увеличение VEGF.

Интересной представляется возможность изучить влияние терапии статинами на уровень

VEGF. Эти данные будут иметь практическое значение для эффективного использования методов стимуляции коронарного ангиогенеза, в т.ч. усиленной наружной контрпульсации.

Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2004.
2. Annexal BH, Simons M. Growth factor-induced therapeutic angiogenesis in the heart: protein therapy. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 649-55.
3. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
4. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE* 2001; 2001: RE21.
5. Zachary I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 568-81.
6. Ishida A, Murray J, Saito Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2001; 188: 359-68.
7. Roberts AB, Anzano MA, Lamb LC, et al. Isolation from murine sarcoma cells of novel transforming growth factors potentiated by EGF. *Nature* 1982; 295: 417-9.
8. Massague J. Type beta transforming growth factor from feline sarcoma virus-transformed rat cells. Isolation and biological properties. *J Biol Chem* 1984; 259: 9756-61.
9. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
10. Ruwhof C, van Wamel AE, Egas JM, van der Laarse A. Cyclic stretch induces the release of growth promoting factors from cultured neonatal cardiomyocytes and cardiac fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2000; 208: 89-98.
11. Ikeuchi M, Tsutsui H, Shiomi T, et al. Inhibition of TGF-beta signaling exacerbates early cardiac dysfunction but prevents late remodeling after infarction. *Cardiovasc Res* 2004; 64: 526-35.
12. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390: 465-71.
13. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, et al. Low TGF-beta1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61(1): 324-35.
14. Yin R, Feng J, Chen D, Wu H. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with angina pectoris and acute myocardial infarction. *Chin Med Sci J* 2000; 15(4): 205-9.
15. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, et al. Serial changes in serum VEGF and HGF in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 2000; 93(3): 168-74.
16. Ogawa H, Suefujii H, Soejima H, et al. Increased blood vascular endothelial growth factor levels in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 2000; 93(1-2): 93-9.
17. Kranz A, Rau C, Kochs M, Waltenberger J. Elevation of vascular endothelial growth factor-A serum levels following acute myocardial infarction. Evidence for its origin and functional significance. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32(1): 65-72.
18. Denizot Y, Guglielmi L, Cornu E, Nathan N. Alterations in plasma angiogenic growth factor concentrations after coronary artery bypass graft surgery: relationships with post-operative complications. *Cytokine* 2003; 24(1-2): 7-12.
19. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *JACC* 2000; 35(4): 968-73.
20. Nakajima K, Tabata S, Yamashita T, et al. Plasma vascular endothelial growth factor level is elevated in patients with multi-vessel coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2004; 27(5): 281-6.
21. Chung NA, Lydakis C, Belgore F, et al. Angiogenesis, thrombogenesis, endothelial dysfunction and angiographic severity of coronary artery disease. *Heart* 2003; 89(12): 1411-5.
22. Makin AJ, Chung NA, Silverman SH, Lip GY. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? *Clin Sci (Lond)* 2003; 104(4): 397-404.
23. Suzuki H, Murakami M, Shoji M, et al. Hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in ischaemic heart disease. *Coron Artery Dis* 2003; 14(4): 301-7.
24. Forsythe JA, Bing-Hua Jlang, Iyer NV, et al. Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Mol Cell Biol* 1996; 16(9): 4604-13.
25. Sung KC, Kim KS, Lee S. Hypoxic regulation of VEGF, HIF-1(alpha) in coronary collaterals development. *Korean J Intern Med* 2005; 20(4): 295-302.
26. Sim EK, Zhang L, Shim WS, et al. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *J Card Surg* 2002; 17(4): 350-4.
27. Angiogenic Gene Therapy 3 Trial — Intracoronary Administration of Ad.FGF-4 in Patients With Stable Angina — 1-Year Results. American College of Cardiology 2005 Annual Scientific Session Luis Gruberg, MD, FACC. AGENT 3.
28. Габрусенко С.А., Малахов В.В., Сергиенко И.В. и др. Первый опыт применения в России лечебного метода наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца Тер архив 2006; 9: 27-33.
29. Gerrah R, Fogel M, Gilon D. Aspirin decreases vascular endothelial growth factor release during myocardial ischemia. *Int J Cardiol* 2004; 94(1): 25-9.
30. Voisine P, Bianchi C, Ruel M, et al. Inhibition of the cardiac angiogenic response to exogenous vascular endothelial growth factor Surgery 2004; 136(2): 407-15.
31. Giurgea AG, Margeta C, Maca T, et al. Simvastatin reduces serum level of vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(1): 30-6.

Поступила 24/04-2007