

Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение

Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеска» НАМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, патология, цитокины, сосудистый эндотелиальный фактор роста

В 1989 г. французским медиком Наполеоном Феррара выделен сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) [16], который сравнивают с двуликим Янусом, стоящим на страже и осуществляющим контроль над всем двойственным в жизни. Герой римской мифологии олицетворяет начало и конец, прошлое и будущее, мир и войну. Так и роль VEGF в организме человека двойственна. С одной стороны, он необходим для стабильности эндотелия и физиологического неангиогенеза. С другой стороны, VEGF играет ведущую роль в патологическом ангиогенезе при опухолевых заболеваниях и является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия [45, 47].

VEGF был сначала открыт как неидентифицированный, полученный из опухоли фактор, увеличивающий проницаемость микрососудов для жидкости (сосудистый фактор проницаемости, VPF). Затем было показано, что этот белок оказывает митогенные эффекты на эндотелиальные и моноцитарно-макрофагальные клетки, так как только на поверхности этих клеток есть рецепторы к нему [2, 4].

На сегодняшний день VEGF рассматривают как мультифункциональный цитокин, который представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, содержащий 26 аминокислот. VEGF обнаружен в яичниках человека, плаценте, почках, печени и мозге эмбриона, в сыворотке крови и в синовиальной жидкости. Этот цитокин продуцируется различными типами клеток – макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками, остеобластами, эндотелиальными (ЭК) и гладкомышечными (ГМК) клетками, ме-

зенгиальными клетками клубочков почек, тромбоцитами и кератиноцитами [2, 3, 12, 35].

Ранее показана экспрессия VEGF перикардимальными мезотелиальными клетками, полученными во время хирургических вмешательств на сердце, которая усиливается под действием интерлейкина-1 и гипоксии [21]. Эти клетки экспрессируют также рецепторы VEGF 1-го и 2-го типа. Авторы отмечают, что эндогенный VEGF является аутокринным регуляторно-ростовым механизмом, поскольку способствует активности культивируемых клеток. W. Zheng и соавторы [51] в эксперименте показали экспрессию VEGF в коронарных микроваскулярных ЭК в ответ на растяжение (stretch) как кардиомиоцитов (паракринный путь), так и самих ЭК (аутокринный путь).

Ангиогенез, образование новых сосудов из уже существующих, является сложным многоклеточным феноменом, включающим пролиферацию капиллярных ЭК, инвазию их в сосудистый матрикс и образование капиллярных трубок. ЭК выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. Способность ЭК формировать капилляроподобные структуры регулируется внеклеточным матриксом, состоящим из базальных мембран и интерстициальной соединительной ткани. Значительную роль при этом играют интегрины – адгезивные рецепторы внеклеточного матрикса, регулирующие клеточно-матриксную связь, а также адгезию ЭК, их дифференцировку и миграцию. Они же ответственны за организацию цитоскелета и поддержание стабильности ткани [2].

Переход ЭК в сосуды требует активации на их поверхности рецепторов VEGF. Активированные VEGF ЭК секретируют металлопротеиназы, расщепляющие матрикс оболочки сосуда,

состоящий из белков и полисахаридов. В результате ЭК получают возможность мигрировать и делиться. Объяснение действия биохимических и молекулярных факторов, которые контролируют ангиогенез, является фундаментальным для понимания как нормального развития сосуда, так и патогенеза патологического образования новых кровеносных сосудов. Формирование новых сосудов происходит из примитивных отростков сосудов в аваскулярных зонах эмбриона или из отростков предшествующих сосудистых структур, что наблюдается у детей и взрослых в условиях патологии. Ангиогенез связан с многочисленными физиологическими процессами, включая эмбриогенез, заживление ран, регенерацию органов и женский репродуктивный цикл. В здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов. При многих заболеваниях организм теряет контроль над поддержанием этого равновесия. Смещение равновесия в сторону избыточного формирования новых сосудов происходит при онкологических заболеваниях, диабете, ревматоидном артрите и т. д. При таких недугах, как заболевания венечных артерий, инсульт, напротив, скорость роста новых сосудов явно ниже нормы. Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе физиологического и патологического ангиогенеза, только сейчас начинают интенсивно исследоваться [2, 4, 5, 18, 39].

На сегодняшний день VEGF и его физиологическая активность вызывают огромный интерес и создают множество противоречий. Этот фактор чрезвычайно важен для формирования адекватной функционирующей сосудистой системы уже в период эмбриогенеза и в ранний постнатальный период. Уровень экспрессии VEGF в сыворотке человека прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как овариум, матка и кожа (рост волос). Однако экспрессия VEGF реиндуцируется во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление, прогрессирование атеросклеротические бляшки и опухоли).

Кроме того, экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и интерлейкин-1 β .

Кроме того, уровни VEGF непосредственно регулируются такими факторами окружающей среды, как pH, давление и концентрации кислорода [38]. Общее влияние этих внешних факторов заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы [46].

Рецепторы VEGF

Важную роль в физиологическом ответе на увеличение концентрации VEGF играют рецепторы к нему на поверхности различных клеток. Существует два разных, но структурно близких, рецептора VEGF, расположенных на поверхности ЭК сосудов. Эти рецепторы, известные как рецептор VEGF 1-го типа (фермент, подобный тирозинкиназе, – Flt-1) и рецептор VEGF 2-го типа (киназа-1 фетальной печени – KDR/Flk-1), представляющие собой рецепторные тирозинкиназы, которые после связывания с лигандом VEGF подвергаются фосфорилированию. При развитии и прогрессировании атеросклероза отмечают [44] особую роль рецептора VEGF 1-го типа, поскольку последний активирует функцию макрофагов, способствуя стимуляции провоспалительных процессов. Данный рецептор играет также важную роль при опухолевом метастазировании и экспрессируется в большом количестве в плаценте при эклампсии, являясь причиной таких патологических симптомов, как гипертензия и почечная дисфункция.

Встречаются сведения и о рецепторе VEGF 3-го типа (VEGFR3 –или flk-4), который экспрессируется на поверхности ЭК вен и лимфатических сосудов в процессе более позднего развития. На нормальных клетках эндотелия в здоровом организме таких рецепторов нет. Рецепторы VEGF обнаружены не только на ЭК, но и на макрофагах. Активация рецепторов на клетках ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез и индуцирующих провоспалительные реакции [2, 3, 41, 44, 46].

Разновидности VEGF

Ранее были описаны [2, 13, 33, 42] множественные рецепторные субтипы, которые могут частично объяснить множественность биологических эффектов VEGF: placenta-derived growth factor (PIGF), VEGF-A, VEGF-C, D, c-fos-induced growth factor (FIGF). Их гомо- и гетеродимериза-

ция способны предопределять биологическую специфичность последних.

Placental growth factor (PLGF) экспрессируется в плаценте и в меньшей степени в сердце, легких и щитовидной железе. Он связывается только с VEGFR-1 и обеспечивает передачу внутриклеточных сигналов в ЭК и трофобластах. PLGF гомодимеры обуславливают пролиферацию и миграцию эндотелия, проницаемость сосудов и ангиогенез (возможно благодаря взаимодействию с VEGF или в результате стимуляции рекрутирования моноцитов). PLGF обладает провоспалительным действием, ведущим к формированию атеросклеротической бляшки через активацию VEGFR-1 на моноцитах. Гипоксия существенно влияет на формирование PLGF/VEGF гетеродимеров. Отсутствие PLGF у трансгенных мышей не ведет к нарушению ангиогенеза во время эмбрионального и постнатального развития, но нарушает ангиогенез во время различных патологических условий.

VEGF-B имеет сходную с VEGF-A эндотелиальную митогенную потенцию, связывается с VEGFR-1 и экспрессируется, в первую очередь, в развивающемся миокарде и в меньшей степени – в развивающихся мышцах, костях, поджелудочной железе, надпочечниках и ГМК больших сосудов. Его экспрессия не регулируется гипоксией. VEGF-B ко-экспрессируется и гетеродимеризуется с VEGF и остается в основном ассоциированным с клетками. По-видимому, он передает пространственные сигналы подрастающим ЭК или действует как высвобождаемый пул для индукции регенерации ЭК после повреждения. VEGF-B-дефицитные мыши развиваются нормально, но обладают кардиальными дефектами.

VEGF-C и FIGF образуют новую субгруппу VEGF-подобных факторов роста. Зрелый VEGF-C, подобно VEGF-A, стимулирует проницаемость сосудов, миграцию и пролиферацию капиллярных ЭК, хотя для реализации указанных эффектов нужны более высокие концентрации вещества. Он также ингибирует миграцию PDGF-стимулированных ГМК. У взрослых VEGF-C обильно экспрессируется в сердце, плаценте, легких, почках, мышцах, яичниках и тонком кишечнике. VEGF-C связывается с VEGFR3 в своей зрелой форме и с VEGFR2 с низким сродством в своей форме после неполного процессинга. VEGF-C и VEGFR3 могут вовлекаться в развитие венозной системы и регулируют лимфоангиогенез. Известно также [47], что VEGF-C стимулирует диф-

ференцировку клеток-предшественников (стволовых клеток) в ЭК.

VEGF-D экспрессируется в легких, сердце, тонком кишечнике, передней части гипофиза, почках, печени и коже. VEGF-D является лигандом для VEGFR2 и VEGFR3 и митогеном для ЭК.

Ген VEGF-A человека [50] дает несколько изоформ (VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 и VEGF206). Самая короткая форма VEGF121 свободно диффундирует в окружающей внеклеточной среде, тогда как длинные изоформы обладают повышенным связыванием с богатым гепарином внеклеточным матриксом. VEGF165 может высвобождаться из внеклеточного матрикса с помощью серинпротеиназы плазмينا, которая расщепляет его на митогенный C-конец (VEGF111-165) и N-концевой фрагмент (VEGF110) со сниженной способностью связывать рецепторы VEGFR-1, VEGFR-2 (рисунок). VEGF110 и VEGF121 обладают в 100 раз меньшим митогенным потенциалом для ЭК, чем VEGF165. Разные изоформы отличаются по митогенному потенциалу, хемотактическим свойствам, переносу белка, сигнальной трансдукции, взаимодействию с фактором роста, по характеристикам связывания рецепторов и тканеспецифичности экспрессии.

Функции VEGF

VEGF действует селективно на сосудистый эндотелий, обеспечивая его стабильность, спо-

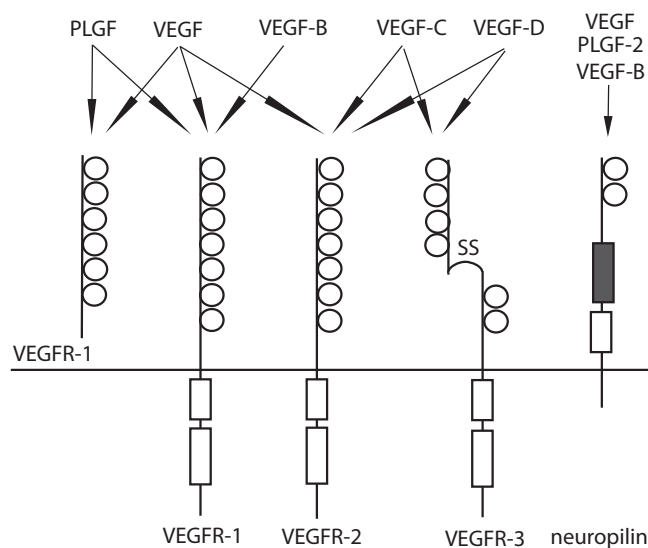


Рисунок. Схема взаимодействия членов семейства VEGF с рецепторами VEGFR: VEGFR-1 (Flt1), VEGFR-2 (Flk1/KDR), VEGFR-3.

собствуя пролиферации, миграции и формированию тубул ЭК [33]. Прежде всего, VEGF способствует дифференциации мононуклеарных клеток-предшественников (CD34+) в ЭК. Помимо этого, исследователями Н. Kamihata и соавторами в эксперименте на крысах с моделью ишемии миокарда было показано, что имплантация костномозговых мононуклеарных CD34+ клеток в сердечную мышцу увеличивает ангиогенез, улучшает сердечную функцию и уменьшает размер инфаркта за счет секреции ими ангиогенных факторов, таких как VEGF, β FGF. В стимуляции процессов ангиогенеза также участвуют цитокины интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли α – как непосредственно, так и через стимуляцию экспрессии VEGF.

В норме сосудистый эндотелий поддерживает нетромбогенную и невоспалительную поверхность. Одной из особенностей ЭК является наличие у них поверхностных молекул, обеспечивающих нормальное движение крови по сосудам. Эти клеточно-ассоциированные молекулы, находящиеся как на циркулирующих клетках, так и на ЭК, ответственны также за миграцию клеток в окружающие ткани и образование тромбов. Циркулирующие лейкоциты и тромбоциты способны прилипнуть к ЭК в субэндотелиальной зоне, образуя слой, быстро реагирующий на повреждение ткани и инфекции. Это мультиклеточное взаимодействие является ведущим в префазу воспаления. Такая же, но неконтролируемая связь этих клеток с ЭК, приводит к тромбообразованию и поддерживает провоспалительные процессы [2]. VEGF играет важную регуляторную роль, способствуя экспрессии эндотелиальных адгезивных факторов и модулируя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов [4, 43]. Тем самым он регулирует миграцию ЭК и экспрессию матриксных металлопротеиназ. В эксперименте [13] было показано, что нейтрализация VEGF приводит к увеличению экспрессии Р-селектина и подвижности лейкоцитов.

Поддержанию эндотелия в стабильном состоянии способствует также NO [24, 40], стабильная продукция которого необходима для поддержания эндотелия в неактивном состоянии. NO синтезируется эндотелием и опосредуется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Дисбаланс NO ведет к нарушению сосудистого тонуса. Также как при ослаблении ауторегуляции ЭК при нейтрализации VEGF, что, вероятно, опосредовано через снижение экспрессии

eNOS. VEGF взаимодействует с eNOS в кавеолах (впячиваниях мембраны) нормальных ЭК, регулируя ее активность и тем самым способствуя продукции NO и простаглицлина, а также через активацию цитозольной фосфолипазы A_2 . Другой механизм VEGF-зависимой активации NO возможен через активацию белка теплового шока 90. Активация этого белка увеличивает его связь с eNOS, стимулируя ее активность. Последствиями VEGF-индуцированной NO-продукции являются также блокада пролиферации ГМК, антитромботическое действие и ингибирование лейкоцитарной адгезии. Различные авторы отмечают участие VEGF в выживании эндотелия, оказывая в отношении эндотелия антиапоптотический эффект. Снижение уровня VEGF обуславливает апоптоз эндотелия, ведущий к обструкции просвета сосудов. VEGF играет существенную роль в формировании и поддержании просветов сосудов – VEGF121 и VEGF165 его увеличивают, тогда как VEGF189 снижает диаметр просвета [46].

Антитромботическое действие VEGF обусловлено увеличением экспрессии и активации сериновых протеаз, урокиназы и активатора плазминогена, что ведет к генерации ключевых тромболитических энзимов, включая плазмин. Парадоксально, но VEGF также индуцирует секрецию фактора Виллебранда и экспрессию тканевого фактора в ЭК, что, в противоположность действию NO и простаглицлина, способствует стимуляции тромбогенеза. Фактор Виллебранда играет ведущую роль в адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену, экспрессии и активации тканевого фактора, что является необходимым условием для стимуляции коагуляции и образования сгустка [46].

Ключевым компонентом сосудистой протекции посредством VEGF-индуцированной продукции NO является способность NO ингибировать подвижность и адгезию лейкоцитов к эндотелию, а также регулировать экспрессию молекул адгезии ICAM и VCAM [24, 46]. Защитные свойства VEGF заключаются также в снижении токсичности липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по отношению к эндотелию [30].

При этом следует подчеркнуть, что физиологические функции VEGF зависят от определенных уровней VEGF. На экспериментальных моделях было показано, что защитными свойствами обладают низкие уровни VEGF [46, 47].

С другой стороны, неоангиогенез играет существенную роль в транспортировке активированных провоспалительными факторами клеток в ишемизированную ткань, а также в доставке питания и кислорода. Циркулирующие нейтрофилы прилипают к сосудистому эндотелию и являются потенциальными факторами эндотелиального повреждения, секретируя лизосомальные ферменты или генерируя метаболиты кислорода. В работе ряда исследователей [39] был показан ингибирующий эффект нейтрофилов на ангиогенез (как *in vivo*, так и *in vitro*) за счет снижения активности нейтрофильной эластазы, активирующей матриксную металлопротеиназу и повреждающей ЭК, а также концентрации перекиси водорода, ингибирующей образование тубул в высокой концентрации (в низкой концентрации перекись водорода стимулирует этот процесс).

VEGF оказывает также сильное влияние на проницаемость сосудов, обеспечивая выход из сосудов плазменных белков (фибронектин, витронектин, фибриноген, факторы коагуляции) и активируя экспрессию тканевого фактора (клеточный инициатор коагуляции крови), что ведет к формированию мест контакта для мигрирующих эндотелиальных, гладкомышечных и воспалительных клеток. Так, в экспериментах на мышах он повышал проницаемость сосудов, увеличивал отек и, соответственно, припухлость суставов [40].

Концентрация VEGF значительно выше в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом. Главной причиной ревматоидной деструкции является разрушающее действие агрессивно растущего паннуса (пролиферирующими синовиальными клетками фибробластического типа, макрофагами и новообразованными капиллярами, образующими в своей совокупности агрессивную грануляционную ткань) и продуцируемых им протеолитических металлопротеиназ. При РА имеет место эндотелиальная пролиферация синовия, при этом вновь образовавшиеся сосуды состоят практически из эндотелиальной выстилки. Локальная гипоксия и гипоперфузия синовиальной оболочки являются стимулом для дополнительной васкуляризации. За счет ангиогенеза в дальнейшем увеличиваются синовиальная инфильтрация и гиперплазия, синтез цитокинов и факторов роста, в частности, сосудистого эндотелиального фактора

роста. Таким образом, возникает порочный замкнутый круг [3].

Повышенные концентрации VEGF в плазме обнаруживаются при ряде злокачественных опухолей, что характерно для ранних стадий ангиогенеза и развития опухоли. Кроме того, повышение экспрессии VEGF в опухоли коррелирует с развитием рецидивов и метастазированием, а также с худшим прогнозом в плане выживаемости. В 1971 г. впервые в статье американского хирурга J. Folkman [18] было высказано предположение, что рост опухолей, превышающих в диаметре несколько миллиметров, возможен только в случае формирования и прорастания в них мелких капилляров. VEGF действует как ключевой медиатор опухолевого ангиогенеза, стимулируя рост новых кровеносных сосудов из близлежащих капилляров и давая опухоли доступ к кислороду и питательным веществам, в которых она нуждается для своего роста и метастазирования. VEGF играет важную роль в поддержании сосудистой сети опухоли, препятствуя апоптозу незрелых клеток эндотелия. Он необходим также для образования новых лимфатических сосудов, которые представляют собой путь для метастазирования опухоли. Подавляя созревание дендритных клеток, VEGF препятствует нормальному иммунному ответу на опухоль.

Патогенетическое значение повышенного уровня VEGF отмечают при почечной патологии [34], диабетической ретино- и нефропатии [7], гипертензии [8, 32], атеросклерозе [9, 29, 32] и сердечной недостаточности [11, 51] и считают его фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений.

Атеросклероз

Эндотелиальная дисфункция лежит в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому роли VEGF при атеросклерозе уделяют все больше внимания.

Поскольку VEGF является специфическим митогеном для ЭК, его роль в патогенезе формирования патологически измененных сосудов сегодня активно изучают.

Монослой ЭК, покрывающий внутреннюю поверхность сосудистой стенки, имеет многочисленные физиологические функции, включая регуляцию свертывания крови, контроль сосудистой проницаемости, поддержание сосудистого тонуса и регуляцию выхода из сосудов лейкоцитов.

Эндотелий – это метаболически активный эндоринный орган, служащий источником большого количества факторов и медиаторов, которые являются критически важными для поддержания гомеостаза. Они включают в себя вазодилататоры (окись азота, простаглицлин), вазоконстрикторы (эндотелин-1, тромбоксан A_2 , простаглицлин H_2 и компоненты ренин-ангиотензиновой системы), различные про- и антитромботические факторы (тканевой фактор, фактор активации тромбоцитов, фактор Виллебранда), активаторы и ингибиторы фибринолиза, активные метаболиты арахидоновой кислоты, молекулы адгезии лейкоцитов, цитокины, трансформирующие факторы роста, про- и противовоспалительные медиаторы. Все эти факторы играют роль в патогенезе атеросклероза [4].

Экспериментальные и клинические исследования [17, 26] показывают, что VEGF также способствует миграции макрофагов и ингибирует пролиферацию ГМК, что является критическим событием для прогрессирования атеросклероза. Было сообщено, что VEGF значительно экспрессирован в активированных макрофагах, ЭК, ГМК и непосредственно в атеросклеротических бляшках [12, 35]. ГМК продуцируют VEGF в ответ на гипоксию, ростовые факторы и цитокины. Истощение интимы и формирование бляшки ассоциируются с увеличением продукции ростовых факторов и цитокинов. Атеросклеротическая среда может способствовать синтезу эндогенного VEGF. Поэтому VEGF считают одним из ключевых компонентов прогрессирования бляшки, что основывается на солидных экспериментальных и клинических исследованиях.

Связь между прогрессирующей атеросклеротической бляшкой и распространением *vasa vasorum* было впервые описано E. Geiringer в 1951 г. [19]. В последующем другие исследователи [10, 42] показали роль VEGF и инфильтрации макрофагов в прогрессировании атеросклероза у ароЕ-дефицитных мышей и находящихся на холестеринной диете кроликов. Прогрессирование атеросклероза при сахарном диабете также регулируется VEGF, поскольку иммуногистохимически показано [41] значительное увеличение VEGF-A, -D, VEGF R1 и VEGF R2 и васкуляризации бляшки в аорте кроликов с сахарным диабетом.

Другие исследования отмечали, что антиангиогенные вмешательства у мышей с моделью атеросклероза предупреждали прогресси-

рование и разрушение атеросклеротической бляшки [37]. Исследования уровня VEGF [36] в атеросклеротически поврежденных артериях человека показали наличие данного фактора как при раннем, так и при прогрессирующем атеросклерозе, а его уровень увеличивался с тяжестью атеросклероза.

Для выяснения механизма экспрессии VEGF в атеросклеротических повреждениях изучали [26] регуляцию экспрессии VEGF, вызванную окисленными ЛПНП (Ox-LDL), обильно представленными в атеросклеротической артериальной стенке. Выявлено, что рецептор активатора пролиферации пероксисом γ (PPAR γ) экспрессируется не только в адипоцитах, но также в моноцитах/макрофагах. Это позволило предположить, что PPAR γ может иметь значение для дифференциации моноцитов/макрофагов. Более того, 9- и 13-гидрокси-(S)-10,12-октадекадиеновые кислоты, компонент Ox-LDL, могут быть лигандами PPAR γ . Показано, что Ox-LDL увеличивали экспрессию VEGF в ЭК через активацию PPAR γ .

Повышение уровня VEGF при атеросклерозе отмечают многие авторы [6, 9, 29, 32]. K. Kimura и соавторы показали, что у мужчин концентрация VEGF выше (229+/-147 пг/мл), чем у женщин (182+/-112 пг/мл). Причем у курящих мужчин она была выше, чем у не курящих. Авторы также отметили корреляцию с количеством тромбоцитов, которые считают основным источником VEGF в циркулирующей крови, а также корреляцию с количеством лейкоцитов и концентрацией липопротеинов высокой плотности. В то же время другие исследователи [32] отмечают более высокий уровень VEGF у женщин, что связывают с гормональным фоном.

Некоторые авторы [6, 20] показали не только повышение уровня VEGF у больных с атеросклерозом, но и снижение его уровня на фоне лечения статинами, наряду со снижением уровня атерогенных липидов и факторов воспаления. Стабилизирующее действие этих препаратов на бляшку авторы объясняют не только улучшением функции эндотелия и увеличением биодоступности оксида азота, но и угнетением процессов ангиогенеза. Эффекты статинов многогранны. Они не только оптимизируют липидный состав крови, но и положительно влияют на функцию эндотелия, снижают уровень факторов воспаления. Отмечается также, что статины влияют на рост новообразований, ингибируя раз-

витие данного процесса. Одним из механизмов называют торможение ангиогенеза в опухолях на фоне приема статинов. Предполагают, что статины не обладают избирательным свойством тормозить рост сосудов именно в опухолях, а ингибируют этот процесс на уровне всего организма [1]. По-видимому, такой эффект обусловлен влиянием статинов на липидный состав крови – снижая уровень холестерина, они помогают реализовать стимулирующий эффект факторов ангиогенеза. Проведенные экспериментальные работы показали, что влияние, которое терапия статинами оказывает на ангиогенез, зависит от выраженности нарушения липидного обмена и степени дисфункции эндотелия. Исследователями [49] было показано, что введение VEGF экспериментальным животным с ишемией миокарда восстанавливает функцию эндотелия у животных с нормальным липидным составом крови и не влияет на функцию эндотелия у животных, находящихся на гиперхолестериновой диете.

Проведенные клинические и экспериментальные исследования дают основание предполагать, что терапевтическая неоваскуляризация ишемизированных тканей может способствовать прогрессированию атеросклеротической бляшки и, таким образом, увеличивать, а не уменьшать ишемический очаг. Однако клинические исследования VIVA Trial [23], KAT Trial [22], Euroinject One Trial [28], в которых более чем 900 больным проведена ангиогенная терапия, не поддерживают концепцию того, что назначение ангиогенных агентов ведет к прогрессированию атеросклеротической бляшки либо к другим предполагаемым осложнениям (стимуляция онкообразований, ретинопатий) – они показали успешные результаты лечения ишемии миокарда с применением VEGF [46].

Это мнение было подтверждено и в экспериментальных исследованиях [31], в которых показано, что после внутривенного введения гена, кодирующего VEGF-A, -B, -C и -D в составе аденовируса и рекомбинантного человеческого белка VEGF-A, не наблюдали изменений в зоне атеросклеротического повреждения, ни в составе макрофагов, ни в усилении неоваскуляризации бляшки. При этом содержание VEGF в периферической крови оставалось высоким довольно длительное время (4–6 нед после введения гена VEGF-A, -B, -C и -D в составе аденовируса, а после введения рекомбинант-

ного человеческого белка VEGFA – только 15 мин, но уровень в крови его был в 4–10 раз выше, чем на 5-й день после введения аденовирусного VEGF).

Такие противоречивые экспериментальные данные связывают с разнообразными моделями атеросклероза, которые не всегда точно и корректно отображают изучаемый патологический процесс [46]. Так, у чаще всего используемых в экспериментах мышей apoE^{-/-}/apoB^{48/48} в 2 раза выше уровень липопротеинов низкой плотности, тогда как у мышей LDLR^{-/-}/apoB^{100/100} практически весь холестерин – это холестерин ЛПНП. Было показано [12], что трансплантация костного мозга мышей apoE^{+/+}/LDLR^{-/-} приводила к значительному регрессу атеросклероза у мышей apoE^{-/-}/LDLR^{-/-}. И наоборот [14], трансплантация костного мозга apoE-дефицитных мышей приводила к увеличению атеросклеротических повреждений у мышей C57BL/6. Эти данные позволяют заключить, что сама по себе экспрессия apoE костномозговыми макрофагами имеет огромное влияние на прогрессирование атеросклероза и предпочтительной моделью для изучения данной проблемы являются мыши LDLR^{-/-}/apoB^{100/100}.

В работе G. Ноуо и соавторов [20] представлены клинические разработки по изучению уровня VEGF у больных с острым инфарктом миокарда. Авторы показали, что сывороточный VEGF у таких больных постепенно растет после приступа и достигает максимума на 14-й день, а VEGF, секретируемый мононуклеарами периферической крови – на 7-й день после приступа. Максимальный уровень сывороточного VEGF показал высокую корреляционную связь с максимальным уровнем креатинфосфокиназы (+0,7). Уровень VEGF в мононуклеарах увеличивался у больных, у которых отмечено улучшение левожелудочковой систолической функции, в отличие от больных, у которых такого улучшения не наблюдали. Авторы считают, что VEGF, продуцируемый мононуклеарами периферической крови, играет важную роль в течении острого инфаркта миокарда, способствуя ангиогенезу и реэндотелизации.

Хотя атерогенез и ангиогенез имеют общий знаменатель, отмечают, что атерогенез – отличный от ангиогенеза процесс и что липиды, пролиферация ГМК и матриксная аккумуляция играют основную роль в развитии атеросклеротических повреждений [31].

Информация, полученная о VEGF, показывает, что для сердечно-сосудистой системы данный фактор может быть, с одной стороны, сосудистым протектором, действуя через стимуляцию продукции NO и PGI₂, ингибируя пролиферацию ГМК, опосредуя антиапоптотический эффект, способствуя выживанию эндотелия и увеличивая его антитромботические и противовоспалительные свойства. С другой стороны, VEGF может быть таким же вредным, как и полезным фактором, индуцируя неоваскуляризацию бляшки, что приводит к ее нестабильности. Направление действия VEGF зависит от многих факторов, в частности, от места действия, специфики заболевания или особенностей терапевтических вмешательств, а также от уровня экспрессии других цитокинов в ответ на патологический процесс. Необходимо учитывать также возраст, наличие факторов риска, какими являются сахарный диабет, гиперхолестеринемия, триглицеридемия, гипертоническая болезнь и другие. Эти моменты необходимо учитывать при оценке уровня VEGF при патологии и использовании терапии VEGF, которая в последнее время приобретает немаловажное значение при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [46, 47].

Литература

1. Беленков Ю.Н., Сергиенко И.В., Лякишев А.А., Кухарчук В.В. Статины в современной кардиологической практике. – М., 2007. – 64 с.
2. Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии // Рос. онкол. журн. – 2005. – № 4. – С. 53-57.
3. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 3-10.
4. Писаржевский С.А. Проницаемость эндотелия и атеросклероз // www. Medlinks.ru. Раздел кардиология. – 12.05.2005.
5. Прозоровский В. Кровеносные сосуды и рак // Наука и жизнь. – 2006. – № 9. – С. 3-6.
6. Сергиенко И.В., Семенова А.Е., Масенко В.П. и др. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2007. – № 8. – С. 4-7.
7. Шишкин А.Н. Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической нефропатии // Нефрология. – 2005. – № 4. – С. 104-107.
8. Belgore F.M., Blann A.D., Li-Saw-Hee F.L. et al. Plasma level of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFit-1) in essential hypertension // Amer. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 87. – P. 805-807.
9. Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N. et al. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes // Clin. Sci. – 2002. – Vol. 102. – P. 187-194.
10. Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile Ph.G. et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression // N. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 425-429.
11. Chin B.S., Chung N.A., Gibbs C.R. et al. Vascular endothelial growth factor and soluble P-selectin in acute and chronic congestive heart failure // Amer. J. Cardiology. – 2002. – Vol. 90. – P. 1258-1260.
12. Couffignal T., Kearney M., Witzensbichler B. et al. VEGF/VPF in normal and atherosclerotic human arteries // Amer. J. Pathol. – 1997. – Vol. 150. – P. 1673-1685.
13. Dole V.S., Bergmeier W., Patten I.S. et al. PSGL-1 regulates platelet P-selectin-mediated endothelial activation and shedding of P-selectin from activated platelets // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 98. – P. 806-812.
14. van Eck M., Herijgers N., Vidgeon-Hart M. et al. Accelerated atherosclerosis in C57BL/6 mice transplanted with ApoE-deficient bone marrow // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 150. – P. 71-80.
15. Fasio S., Babaev V.R., Burleigh M.E. et al. Physiological expression of macrophage ApoE in the artery wall reduces atherosclerosis in severely hyperlipidemic mice // J. Lipid. Res. – 2002. – Vol. 43. – P. 1602-1609.
16. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // Endocr. Rev. – 1997. – Vol. 18. – P. 4-10.
17. Ferrara N. Molecular and biological properties of VEGF // J. Mol. Med. – 1999. – Vol. 77. – P. 527-543.
18. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G. Isolation of tumor factor responsible for angiogenesis // J. Exp. Med. – 1971. – Vol. 133. – P. 275-288.
19. Geiringer E. Intimal vascularization and atherosclerosis // J. Pathol. Bact. – 1951. – Vol. 63. – P. 201-211.
20. Giurgea A.G., Margeta C., Maca T. et al. Simvastatin reduces serum level of VEGF in hypercholesterolemic patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47. – P. 30-36.
21. Hatakeyama M., Imaizumi T., Sakaki H. et al. Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells // Heart vessels. – 2007. – Vol. 22. – P. 123-127.
22. Hedman M., Hartikainen J., Syvanne M. et al. Safety and feasibility of catheter based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT) // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2677-2683.
23. Henry T.D., Annex B.H., Mckendall G.R. et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis // Circulation. – Vol. 107. – P. 1359-1365.
24. Hood J.D., Meininger C.J., Ziche M. et al. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – H1054.
25. Hojo Y., Ikeda U., Okada M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 968-973.
26. Inoue M., Itoh H., Tanaka T. et al. Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 560-566.
27. Kamihata H., Matsubara H., Nishiue T. et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1046-1052.
28. Kastrup J., Jorgensen E., Ruck A. et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor – A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris: a randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial // J. Amer. Coll. Card. – 2005. – Vol. 45. – P. 982-988.
29. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Serum VEGF-as a

- prognostic factor of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194. – P. 182-188.
30. Kuzuya M., Ramos M.A., Kanda S. et al. VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 765-770.
31. Leppanen P., Koota S., Kholova J. et al. Gene transfers of VEGF-A, VEGF -B, VEGF -C and VEGF -D have now effects on atherosclerosis in hypercholesterolemic LDLR/APOB48-deficient mice // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1347-1352.
32. Lieb W., Safa R., Benjamin E.J. et al. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1121-1127.
33. Losordo D.W., Diommeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part 1: angiogenic cytokines // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2487-2491.
34. Masuda Y., Shimizu A., Mori T. et al. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159. – P. 599-608.
35. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 14. – P. 2032-2038.
36. Morsi W.G., Shaker O.G., Ismail E.F. et al. HO-1 and VEGF gene expression in human arteries with advanced atherosclerosis // *Clin. Biochem.* – 2006. – Vol. 39. – P. 1057-1062.
37. Moulton K.S., Vakili K., Zurakowski D. et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 4736-4731.
38. Namiki A., Brogi E., Kearney M. et al. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 31189-31905.
39. Osamu I., Matsubara H., Nozawa Y. et al. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2019-2025.
40. Paleolog E.M. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target // *Angiogenesis*. – 1998. – Vol. 2. – P. 295-307.
41. Sonveaux P., Martinive P., De Wever J. et al. Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor – induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. 154-161.
42. Roy H., Bhardwaj Sh., Babu M. et al. VEGF-A, VEGF-D, VEGF R1, VEGF R2, NF- κ B and RAGE in atherosclerotic lesions of diabetic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P. 2159-2161.
43. Rutanen J., Leppanen P., Tuomisto T.T. et al. VEGF-D expression in human atherosclerotic lesions // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 59. – P. 971-979.
44. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis // *Angiogenesis*. – 2006. – Vol. 9. – P. 225-230.
45. Stannard A.K., Khurana R., Evans I.M. et al. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF- α // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 494-502.
46. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1248-1250.
47. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1512-1520.
48. Walshe T.E., Dole V.S., Maharaj A. et al. Inhibition of VEGF or TGF signaling activates endothelium and increases leucocyte rolling // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1185-1192.
49. Weel V., Vries M., Voshol P.J. et al. Hypercholesterolemia reduces collateral artery growth more dominantly than hyperglycemia or insulin resistance in mice // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1811-1820.
50. Yla-Herttuala S., Alitalo K. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 694-701.
51. Zheng W., Seftor E.A., Meininger C.J. et al. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF β // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 909-917.

Поступила 14.02.2011 г.

Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value

T.I. Gavrilenko, N.A. Ryzhkova, A.N. Parkhomenko

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a multifunctional cytokine produced by various cells, including vascular smooth cells, endothelial and inflammatory cells. Expression of VEGF is stimulated in a number of proangiogenic factors, and depends also on such factors of environment as pH, pressure and concentrations of oxygen. The several subtypes of VEGF, which can partly explain multiplicity of biological effects of VEGF, are described: placenta-derived growth factor (PlGF), VEGF-A, VEGF-C, D, c-fos-induced growth factor (FIGF). VEGF influences selectively on vascular endothelium, providing its stability, promoting proliferation, migration and forming of tubules of endothelial cells. VEGF plays an important regulator role, promoting expression of endothelial adhesion factors and modulating adhesion of leucocytes and thrombocytes, thus regulating migration of endothelial cells and expression of matrix metalloproteinases. VEGF co-operates with eNOS in caveols of normal endothelial cells, regulating its activity and therefore promoting the products of NO and prostacyclin, and also through activation of phospholipase A₂. Participation of VEGF is shown in some pathological processes. Considerable attention is given to the role of VEGF at atherosclerosis and ischemic heart disease. This factor can be considered be, from one side, a vascular protector, operating through stimulation of products of NO and PGI₂, lowering LDL toxicity, inhibiting proliferation of vascular smooth cells, mediating antiapoptotic effect and promoting the survival of endothelium, and increasing its antithrombotic and antiinflammatory properties. From the other side, VEGF can be a harmful factor, mediating neovascularisation of atherosclerotic plaque, which results in its instability. VEGF expression has been noted in human atherosclerotic plaque. The capability of VEGF to stimulate monocyte/macrophage influx into the vessel wall suggests that it may contribute to atherogenesis. In contrast, human clinical trial experience has provided no evidence to support the concept that administration of angiogenic agents to patients with advanced atherosclerosis will lead to disease progression. Direction of action of VEGF depends on many factors, in particular, on scene of action, specific for disease or features of therapeutic interferences, and also on the level of expression of other cytokines in response to pathological process.