

А.Е. Березин¹, О.А. Лисовая²

Диагностическая и прогностическая ценность биологических маркеров неангиогенеза и неоваскуляризации у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт

¹Запорожский государственный медицинский университет,²КУ «6-я городская больница», г. Запорожье

Ключевые слова: С-реактивный протеин, сердечно-сосудистый риск, мозговой инсульт, прогноз, клинические исходы.

Обсуждается роль стратификации пациентов, перенесших мозговой инсульт, в группу высокого риска возникновения неблагоприятных клинических исходов. Приведены данные о чувствительности, специфичности, прогностической ценности биологических маркеров неангиогенеза и неоваскуляризации в различные периоды эволюции мозгового инсульта. Показаны перспективы использования индикаторов интенсивности неангиогенеза и неоваскуляризации у пациентов с мозговым ишемическим инсультом в рутинной клинической практике.

Діагностична та прогностична цінність біологічних маркерів неангіогенезу та неоваскуляризації у хворих на мозковий ішемічний інсульт

О.С. Березин, О.О. Лисова

Обговорюється роль стратифікації пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, у групу високого ризику виникнення несприятливих клінічних наслідків. Наведено дані щодо чутливості, специфічності, прогностичної цінності біологічних маркерів, що характеризують неангіогенез та неоваскуляризацію в різні періоди еволюції мозкового інсульту. Висвітлено перспективи використання індикаторів інтенсивності неангіогенезу та неоваскуляризації у пацієнтів з мозковим ішемічним інсультом у рутинній клінічній практиці.

Ключові слова: С-реактивний протеїн, сердечно-сосудистий ризик, мозковий інсульт, прогноз, клінічні наслідки.

Патологія. – 2011. – Т.8, №3. – С. 12–16

Diagnostic and prognostic value of tissue markers of neoangiogenesis and neovascularization in cerebral ischemic stroke patients

O.E. Berezin, O.O. Lisova

The review discusses the role of stratification of patients undergoing cerebral stroke in a high-risk group of adverse clinical outcomes. The data on sensitivity, specificity, predictive values of biological markers that characterize neoangiogenesis and neovascularization in different periods of stroke evolution. We discuss the prospects of using indicators of neoangiogenesis and neovascularization intensity in patients with cerebral ischemic stroke in routine clinical practice.

Key words: C-reactive protein, cardiovascular risk, cerebral stroke, prognosis, clinical outcomes.

Pathologia. 2011; 8(3): 12–16

Во время альтеративной фазы мозгового ишемического инсульта неангиогенез опосредуется путем продукции и активной секреции достаточно широкого спектра полипептидных факторов роста и цитокинов. Основными источниками последних являются макрофаги/моноциты, гранулоциты, тромбоциты и астроциты [14,37]. Центральную роль в активации и регуляции интенсивности процессов неангиогенеза и неоваскуляризации играет васкулярный эндотелиальный фактор роста. Кроме него в этом процессе принимают активное участие нейротрофический фактор В-типа, трансформирующий фактор роста-бета, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста [2,41].

Цель работы

Суммирование и анализ сведений, касающихся стратификации пациентов, перенесших мозговой инсульт, в группу высокого риска возникновения неблагоприятных клинических исходов с помощью биологических маркеров неангиогенеза и неоваскуляризации.

Васкулярный эндотелиальный фактор роста

Семейство эндотелиальных факторов роста представляет собой неоднородную группу (endothelial growth factor EGF типов А–Е) ангиогенных факторов с чрезвычайно высокой митотической активностью, продуцируемые различными типами клеток. Васкулярный эндотелиальный фактор роста А (vascular endothelial growth factor – VEGF или VEGF А) является гетеродимером гликопротеиновой природы, синтезируемым широким спектром клеток [19].

К настоящему времени уже идентифицированы пять основных вариантов VEGF-А: VEGF121, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206 [17,19]. Другие варианты VEGF обозначаются как VEGF-В, VEGF-С и VEGF-Д [17]. Необходимо отметить, что VEGF165 является преобладающей формой для большинства тканей [21,23,26].

VEGF – мощный потенциальный митоген для эндотелиоцитов [13]. Свой биологический эффект VEGF

реализуют посредством связывания с рецепторами тирозинкиназ на поверхности эндотелиоцитов, стимулируя клеточный рост, пролиферацию и миграцию, что в итоге, способствует неангиогенезу и изменению проницаемости сосудистой стенки [12]. Обнаружены три основные формы рецепторов к VEGF (VEGFR): VEGFR-1 – рецепторы, вовлеченные в ангиогенез и, возможно, в регуляцию гемопоэтических и воспалительных клеток; VEGFR-2 – играющие ведущую роль в неангиогенезе; и VEGFR-3 – участвующие в регуляции лимфангиогенеза [12,36].

Многочисленные исследования позволили доказать наличие синергизма между VEGF и MMP-9 в отношении повышения проницаемости мембран клеток, деградации внеклеточного матрикса и индукции неангиогенеза, что объясняет роль первого в формировании дисфункции гематоэнцефалического барьера при мозговых инсультах и черепно-мозговых травмах [30,38] (Yogi A., O'Connor S.E., Callera G.E., Tostes R.C., Touyz R.M., 2010). VEGF-A также является причиной вазодилатации, осуществляемой через NO-синтезный путь, и активации миграции моноцитов [13].

VEGF-A может определяться в плазме и сыворотке пациентов, но его уровень в сыворотке значительно выше [37]. Чрезвычайно высокие уровни можно обнаружить в содержимом кист, образующихся у пациентов с опухолями головного мозга или в асцитической жидкости. Тромбоциты высвобождают VEGF-A при агрегации и могут быть другим основным источником его для опухолевых клеток [38].

Установлено, что ассоциация высокого уровня VEGF-A в сыворотке с плохим прогнозом у пациентов со злокачественными опухолями может коррелировать с повышенным содержанием тромбоцитов и высоким риском атеротромботических событий [37]. Более того, VEGF-A вовлечен во множество других патологических процессов, ассоциированных с усилением ангиогенеза или увеличением проницаемости сосудов, такими, как беременность и эмбриогенез, атеротромбоз, в том числе инфаркт миокарда, псориаз, ревматоидный артрит, синдром гиперстимуляции яичников, а также диабетическая ретинопатия, эклампсия и бесплодие вследствие лютеиновой дисфункции, гломерулонефрита [8,9,15,30,31,34,35,36,40,41].

В последние годы особую популярность приобрела концепция так называемого бифазового влияния VEGF-A в отношении клеточного состава перифокальной ишемической зоны [2]. Существуют доказательства факта, что в первые 2 недели после возникновения очаговой фокальной ишемии VEGF-A вместе с MMP-9 оказывает альтеративное влияние в отношении нейроглии и ее микроокружения, а в последующем выступают как индукторы неангиогенеза [10]. Отчасти этот эффект объясняется необходимостью реализации так называемого «скавенджер»-потенциала, позволяющего обеспечить утилизацию детрита и апоптозных телец [1]. Вместе с тем, эта гипотеза стала предметом научной дискус-

сии. Во всяком случае, не все новообразованные под влиянием VEGF-A сосуды в зоне пенумбры способны обеспечивать эффективный плазматок. С другой стороны, митотическое влияние VEGF-A носит системный характер [20]. В этой связи остается не вполне ясным вопрос о роли последнего в процессах васкуляризации плечевой области атеромы, обычно предваряющей манифестацию феномена «усталости» покрывки [36]. С ним связывают возникновение атеротромботических событий, существенно ухудшающих клинические исходы как в альтеративном, так и в реституционном периодах мозгового инсульта. В целом, прогностическая роль VEGF у пациентов, перенесших мозговой инсульт, не вполне ясна и требует дальнейшего изучения [35].

Нейротрофический фактор В-типа

Нейротрофический фактор В-типа (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) является одним из наиболее изучаемых в настоящее время нейтрофинов [25].

Основной биологический эффект BDNF заключается в стимуляции аксонального роста, особенно выраженного в пренатальном периоде. Вероятно, этот эффект достигается путем снижения экспрессии рилина в нейронах мозга [28].

Роль BDNF в неангиогенезе у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт, не вполне ясна. Предполагается, что BDNF может иметь нейропротективное влияние в отношении нейронов и, возможно, микроглии [7]. Этот эффект реализуется посредством взаимодействия BDNF со своим лигандом TRKB [16]. Вероятно, BDNF может иметь значение как фармакологическая мишень для стимуляции аксонального роста при различных клинических ситуациях. Как индикатор интенсивности неоваскуляризации в периоде альтерации или восстановления после ишемического инсульта BDNF выглядит достаточно привлекательно. Однако отсутствие специально спланированных исследований, посвященных этому вопросу, делают научную дискуссию малопродуктивной.

Трансформирующий фактор роста-бета

Трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β) является мультифункциональным цитокином, который продуцируют практически все типы клеток. Его биологическая роль сводится к индукции образования компонентов внеклеточного матрикса и трансформации фибробластов в миофибробласты [6].

ТФР-β синтезируется в виде неактивного гомодимерного пропептида про-ТФР-β. Одним из механизмов, регулирующих активность ТФР-β, является энзиматическое расщепление неактивного про-ТФР-β ферментом пурином [6]. Установлено, что экстрацеллюлярная молекула эмилин-1 ингибирует энзиматическое разрушение пропептида, оказываемое фурином, влияя, таким образом, на процессы созревания ТФР-β [39]. Существуют и другие механизмы повышения биодоступности ТФР-β. При расщеплении пропептида высвобождается активный ТФР-β, молекула которого имеет COOH- и NH₂-концевые фрагменты. Последний функционирует как естествен-

ный ингибитор биологической активности ТФР- β [27]. При этом интегрин $\alpha\beta 6$ и $\alpha\beta 8$, а так же плазмин и матриксный гликопротеин тромбоспондин-1 обладают уникальной способностью активировать ТФР- β путем присоединения к латентно ассоциированному неактивному пептиду [24]. Этот этап обязателен для связывания ТФР- β со своими рецепторами [27].

Взаимодействие ТФР- β со специфическим рецептором, экспрессированным на фибробластах, способствует не только инициации процесса трансформации в миофибробласты, продукции ММП, но и повышению экспрессии рецепторов к АПФ, ангиотензину-2 и эндотелину-1, что повышает суммарный промитотический потенциал ТФР- β [6].

Доказана роль ТФР- β в модуляции неангиогенеза путем стимуляции роста эндотелиоцитов. Этот эффект достигается преимущественно за счет активации рецептора ALK1. Кроме того, мультифункциональность ТФР- β проявляется также в его способности к ингибированию ангиогенеза путем блокады рецепторов ALK5. Результирующий эффект ТФР- β часто определяется исходным иницирующим стимулом, в качестве которого часто выступает ишемия ткани, а также возможным ингибирующим влиянием со стороны эпидермального фактора роста [6].

Роль элевации циркулирующего ТФР- β остается не до конца понятной. Описана повышенная экспрессия ТФР- β в мозге лабораторных животных непосредственно после формирования очага ишемии. В клинических условиях уровень элевации ТФР- β у пациентов в альтеративную фазу мозгового ишемического инсульта позитивно и тесно коррелировал с активностью NO-синтазы-1 [25]. К настоящему времени прогностическое значение элевации ТФР- β у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт, является предметом дискуссии. Это связано, прежде всего, с существованием ограниченного количества данных, свидетельствующих о потенциальном нейрон- и ангиопротекторном эффекте ТФР- β . Однако клиническое значение этого феномена еще придется установить.

Основной фактор роста фибробластов

Основной фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor – FGF) является низкомолекулярным промитотическим цитокином, основной биологической ролью которого длительное время считали стимуляцию пролиферативной активности эндотелиоцитов [29]. За счет чего, вероятно, FGF оказывает позитивное влияние в отношении неангиогенеза [20]. В последующем для FGF был описан непосредственный ангиогенный и нейрорепротекторный эффекты, преимущественно опосредованные стимуляцией аксонального роста и модуляцией активности олигодендроглии [29].

Биологический эффект FGF реализуется после связывания на поверхности клеток-мишеней со специфическим рецептором – PDGFR- α . Домен EC4 последнего вступает в качестве лиганда для кандгеринов, которые являются основным классом молекул клеточной адге-

зии, обеспечивающим кальций-зависимое гомофильное соединение клеток и адекватность их механической кооперации, входя, в частности, в состав десмосом [10].

Избыточную экспрессию FGF и PDGFR- α обнаруживают в тканях мозга уже через несколько суток после формирования фокальной церебральной ишемии. Причем наиболее выраженная аккумуляция мРНК FGF была визуализирована в базальной мембране и эндотелиоцитах микрососудов зоны пенумбры. Кроме того, мРНК FGF детектирована в тканях мозга, погибших от мозгового ишемического инсульта. Избыточный титр FGF можно зарегистрировать в сыворотке/плазме крови, ликворе и, возможно, слюне пациентов с острым мозговым инсультом, причем чаще всего у выживших пациентов наблюдалось наиболее значительное повышение содержания последнего [11].

Представления о благоприятном влиянии FGF в отношении вероятности выживания пациентов с мозговым ишемическим инсультом косвенно подтверждаются способностью экзогенного FGF уменьшить размеры очага ишемии в экспериментальных условиях [1]. Предполагают, что последний может быть опосредован ускорением дифференциации клеток-предшественников эндотелиоцитов, частично имеющих морфологические характеристики стволовых клеток. В целом, прогностическое значение FGF при мозговых инсультах не установлено, хотя ожидания в отношении перспективы использования FGF для оценки интенсивности постишемического неангиогенеза велики [2].

Тромбоцитарный фактор роста

Тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived Growth Factor – PDGF – ТФР) является низкомолекулярным полипептидом преимущественно тромбоцитарного происхождения, основным биологическим эффектом которого является поддержание межклеточного взаимодействия между перицитами и эндотелиоцитами, что обеспечивает стабильность сосудистой стенки [3,22]. Указанный эффект реализуется посредством активации специфического рецептора PDGFR-тирозинкиназы, который экспрессируется на поверхности перицитов и гладкомышечных клеток [32]. Кроме того, ТФР участвует в стимуляции продукции ряда внеклеточно секретируемых протеаз, таких как ММП, а также инициации роллинга и миграции гранулоцитов, аксонального роста и неангиогенеза [3].

ТФР экспрессируется не только на поверхности эндотелиоцитов, но и на мембранах тромбоцитов, гладкомышечных клеток стенки сосудов, макрофагов/моноцитов и Т-клеток [3,33].

В модели фокальной церебральной ишемии установлено повышение экспрессии ТФР в клетках пенумбры. Предполагают, что ТФР может в значительной мере обуславливать эффективность миграции и кооперации клеточных компонентов сосудистой стенки, таких как гладкомышечные клетки, перициты и эндотелиоциты [5]. Необходимо отметить, что миграция перицитов и гладкомышечных клеток в сосудистую стенку, являясь

одним из основных этапов неангиогенеза, во многом зависит от активации сигнального механизма PDGF-BB/PDGFR мембранным типом ММП-1 [18]. При этом активированные перициты способны ограничивать пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов путем активации экспрессии ТФР-β на своей поверхности [4]. Таким образом, новообразованные микрососуды, вероятно, требуют «дозревания», которое достигается за счет процессов ремоделирования внеклеточного матрикса и модулирования базальных мембран, осуществляемых под влиянием VEGF и ТФР-β [11]. Роль ТФР как индикатора интенсивности постшемического неангиогенеза в зоне пенумбры установлена при проведении экспериментальных исследований. Вероятно, требуются дополнительные усилия для подтверждения описанных феноменов в клинических условиях.

Выводы

1. Диагностический и прогностический потенциал биологических маркеров, характеризующих неангиогенез и неоваскуляризацию, у пациентов с мозговым инсультом достаточно высок, однако эта гипотеза требует подтверждения в специально спланированных клинических исследованиях с высокой статистической мощностью.

2. При отсутствии завершенных клинических испытаний, касающихся клинической значимости биологических маркеров неангиогенеза и неоваскуляризации, широкое внедрение последних как системы стратификации пациентов с мозговым инсультом в группу высокого риска возникновения неблагоприятных клинических исходов в условиях реальной рутинной практики представляется пока не целесообразным.

Литература

1. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов / Гомазков О.А. // Нейропатология и психиатрия им. Корсакова. – 2002. – №7. – С. 12–18.
2. Цимбалюк В.І. Механізми ендогенного ангіогенезу при ішемічному інсульті / Цимбалюк В.І., Ярмолюк Є.С. // Укр. неврол. журн. – 2011. – №1 (18). – С. 5–14.
3. Andrae J. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine / Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. // Genes. Dev. – 2008. – №22. – P. 1276–1312.
4. Betsholtz C. Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice / Betsholtz C. // Cytokine Growth Factor Rev. – 2004. – №15. – P. 215–228.
5. Bjarnegard M. Endothelium-specific ablation of PDGFB leads to pericyte loss and glomerular, cardiac and placental abnormalities / Bjarnegard M., Enge M., Norlin J. et al. // Development. – 2004. – №131. – P. 1847–1857.
6. Brand T. The TGF beta superfamily in myocardium: ligands, receptors, transduction, and function / Brand T., Schneider M. D. // J. Mol. Cell Cardiol. – 1995. – №27. – P. 5–18.
7. Chen B. Neuroprotective effect of grafting GDNF gene-modified neural stem cells on cerebral ischemia in rats / Chen B., Gao X.Q., Yang C.X. et al. // Brain Res. – 2009. – №1284. – P. 1–11.
8. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome / Cozma A., Orășan O., Sâmpolean D. et al. // Rom. J. Intern. Med. – 2009. – №47 (2). – P. 133–140.

9. Cozma A. Diabetic retinopathy and angiogenesis / Cozma A., Crawford T.N., Alfaro D.V. 3rd. et al. // Curr. Diabetes Rev. – 2009. – №5 (1). – P. 8–13.
10. Drake C.J. Embryonic and adult vasculogenesis / Drake C.J. // Birth Defects Res C Embryo Today. – 2003. – №69. – P. 73–82.
11. England T. Stem cells for enhancing recovery after stroke / England T. // Int. J. Stroke. – 2009. – №4. – P. 101–110.
12. Enseleit F. Anti-VEGF therapies and blood pressure: more than meets the eye / Enseleit F., Michels S., Ruschitzka F. // Curr Hypertens Rep. – 2010. – №12 (1). – P. 33–38.
13. Fellouse F.A. High-throughput generation of synthetic antibodies from highly functional minimalist phage-displayed libraries / Fellouse F.A., Esaki K., Birtalan S. et al. // J. Mol. Biol. – 2007. – №373. – P. 924–940.
14. Foerch C. Utility of serum GFAP in monitoring acute MCA territorial infarction / Foerch C., Singer O., Neumann-Haefelin T. et al. // Cerebrovasc. Dis. – 2003. – №16. – P. 45.
15. Foster R.R. The importance of cellular VEGF bioactivity in the development of glomerular disease / Foster R.R. // Nephron Exp. Nephrol. – 2009. – №113 (1). – P. e8–e15.
16. Haniu M. Interactions between brain-derived neurotrophic factor and the TRKB receptor. Identification of two ligand binding domains in soluble TRKB by affinity separation and chemical cross-linking / Haniu M., Montestrucque S., Bures E.J et al. // J. Biol. Chem. – 1997. – №272 (40). – P. 25296–25303.
17. Heldin C.H. Structural and functional studies on platelet-derived growth factor / Heldin C.H. // EMBO J. – 1992. – №11. – P. 4251–4259.
18. Hellstrom M. Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse / Hellstrom M., Kalen M., Lindahl P. et al. // Development. – 1999. – №126. – P. 3047–3055.
19. Hoch R.V. Roles of PDGF in animal development / Hoch R.V., Soriano P. // Development. – 2003. – №130. – P. 4769–4784.
20. Jain R.K. Molecular regulation of vessel maturation / Jain R.K. // Nat Med. – 2003. – №9. – P. 685–693.
21. Joukov V. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. / Joukov V., Pajusola K., Kaipainen A. et al. // EMBO J. – 1996. – №15. – P. 290–298.
22. Lawson N.D. Sonic hedgehog and vascular endothelial growth factor act upstream of the Notch pathway during arterial endothelial differentiation. / Lawson N.D., Vogel A.M., Weinstein B.M. // Developmental Cell. – 2002. – №3. – P. 127–136.
23. Leonard P. Crystal structure of vascular endothelial growth factor-B in complex with a neutralising antibody Fab fragment / Leonard P., Scotney P.D., Jabeen T. et al. // J. Mol. Biol. – 2008. – №384. – P. 1203–1217.
24. Meland M.N. Expression of alpha5 integrin rescues fibronectin responsiveness in NT2N CNS neuronal cells / Meland M.N., Herndon M.E., Stipp C.S. // J Neurosci Res. – 2010. – №88 (1). – P. 222–232.
25. Naylor R.L. A discrete domain of the human TrkB receptor defines the binding sites for BDNF and NT-4 / Naylor R.L., Robertson A.G.S., Allen S.J. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – №291 (3). – P. 501–507.
26. Olofsson B. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells / Olofsson B., Pajusola K., Kaipainen A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – №93. – P. 2576–2581.
27. Penttinen C. Secretion of human latent TGF-β-binding protein-3 (LTBP-3) is dependent on co-expression of TGF-β / Penttinen C., Saharinen J., Weikkolainen K. et al. // J. Cell Sci. – 2002. – №115. – P. 3457–3468.

28. Ringstedt T. BDNF regulates reelin expression and Cajal-Retzius cell development in the cerebral cortex / Ringstedt T., Linnarsson S., Wagner J. et al. // *Neuron*. – 1998. – №21 (2). – P. 305–315.
29. Risau W. Mechanisms of angiogenesis / Risau W. // *Nature*. – 1997. – №386. – P. 671–674.
30. Samarakoon R. Linking cell structure to gene regulation: signaling events and expression controls on the model genes PAI-1 and CTGF / Samarakoon R., Goppelt-Struebe M., Higgins P.J. // *Cell Signal*. – 2010. – №22 (10). – P. 1413–1419.
31. Sheppard S.J. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / Sheppard S.J., Khalil R.A. // *Cardiovasc Hematol. Disord. Drug Targets*. – 2010. – №10 (1). – P. 33–52.
32. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice / Soriano P. // *Genes Dev*. – 1994. – №8. – P. 1888–1896.
33. Tallquist M.D. Additive effects of PDGF receptor beta signaling pathways in vascular smooth muscle cell development / Tallquist M.D., French W.J., Soriano P. // *PLoS Biol*. – 2003. – №1. – E52.
34. Ueda S. Anti-vasopermeability effects of PEDF in retinal-renal disorders / Ueda S., Yamagishi S.I., Okuda S. // *Curr. Mol. Med*. – 2010. – №10 (3). – P. 279–283.
35. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations / Vasan R.S. // *Circulation*. – 2006. – №113. – P. 2335–2362.
36. Vaziri S.A. Vascular endothelial growth factor polymorphisms: role in response and toxicity of tyrosine kinase inhibitors / Vaziri S.A., Kim J., Ganapathi M.K., Ganapathi R. // *Curr. Oncol. Rep*. – 2010. – №12 (2). – P. 102–108.
37. Wright C.B. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoariosis / Wright C.B., Moon Y., Paik M.C. et al. // *Stroke*. – 2009. – №40 (11). – P. 3466–3471.
38. Yogi A. Receptor and nonreceptor tyrosine kinases in vascular biology of hypertension / Yogi A., O'Connor S.E., Callera G.E. et al. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2010. – №19 (2). – P. 169–176.
39. Zacchigna L. Emilin1 links TGF-beta maturation to blood pressure homeostasis / Zacchigna L., Vecchione C., Notte A. et al. // *Cell*. – 2006. – №124. – P. 929–942.
40. Zhang W. VEGF receptor-2 variants are associated with susceptibility to stroke and recurrence / Zhang W., Sun K., Zhen Y. et al. // *Stroke*. – 2009. – №40 (8). – P. 2720–2726.
41. Zhang X. Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy / Zhang X., Bao S., Hambly B.D., Gillies M.C. // *Int. J. Biochem Cell Biol*. – 2009. – №41 (12). – P. 2368–2371.

Сведения об авторах:

Березин А.Е., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.
Лисовая О.А., врач-терапевт, КП «6-я городская больница».

Адрес для переписки:

Лисовая Оксана Александровна, г. Запорожье, ул. Днепровские пороги, 19, кв. 186.
Тел.: (061) 272 07 52.
E-mail: Oksana.Lisovaya@gmail.com