https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44
УДК 616.12-008.331.1-06:616.1-018.74-07:616.1/.8

Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертонией

Е.Ю. Губарева, И.В. Губарева

Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

Аннотация

Сообщение содержит краткий обзор ключевых исследований, аргументирующий возможность использования васкулоэндотелиального фактора роста в качестве маркера с целью стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Ключевые слова:	гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистый риск, маркеры, VEGF, фактор роста эндотелия сосудов.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	подготовка статьи осуществлялась при финансировании гранта губернатора Самарской области в области науки и техники в первом полугодии 2018 г., Самарского областного конкурса «Молодой ученый» в номинации «Аспирант», раздел «Естественные науки».
Для цитирования:	Губарева Е.Ю., Губарева И.В. Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертонией. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(3):40–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44.

Vascular endothelial growth factor as a potential marker of subclinical organ damage mediated by arterial hypertension

Ekaterina Yu. Gubareva, Irina V. Gubareva

Samara State Medical University,
89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

Abstract

The authors' report presents a brief review of the key studies, providing the reason for the use of vascular endothelial growth factor as a marker for stratification of the risk of cardiovascular complications in patients with essential hypertension.

Keywords:	essential hypertension, cardiovascular risk, markers, VEGF, vascular endothelial growth factor.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the article preparation was carried out with the financing of the Grant of the Governor of the Samara Region in the field of science and technology in the first half of 2018, the Samara Regional Competition "Young Scientist" in the category "Postgraduate", section "Natural Sciences".
For citation:	Gubareva E.Yu., Gubareva I.V. Vascular endothelial growth factor as a potential marker of subclinical organ damage mediated by arterial hypertension. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):40–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44.

Бессимптомно протекающая гипертоническая болезнь (ГБ) – ключевой фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2]. Европейским обществом кардиологов (ESC) и Европейским обществом по гипертонии (ESH) в Рекомендациях по лечению пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 2007 г. был предложен термин «субклиническое поражение органов-мишеней», раннее выявление и своевременная коррекция которого предотвращают прогрессирование заболевания и подвергают его обратному развитию, обеспечивая снижение риска осложнений, преждевременной инвалидизации и смертности у больных ГБ [3].

Губарева Екатерина Юрьевна, e-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com.

Эндотелиальная дисфункция, представляющая собой хронический дисбаланс между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, играет роль ведущего патогенетического механизма ГБ [1, 4, 5]. Истощение и извращение дилатирующей способности эндотелия с преимущественным ответом на обычные стимулы вазоконстрикцией и пролиферацией сопровождаются ремоделированием сосудистой стенки и нарушением процессов ангиогенеза [1, 5–7], ускоряя развитие атеросклероза и ишемического/реперфузионного поражения [1, 5].

Атеросклероз и ишемическое/реперфузионное повреждение относят к процессам патологического ангиогенеза [4, 8, 9]. Фактор роста эндотелия сосудов, или VEGF-A, в литературе и далее упоминаемый как VEGF, входит в наиболее изученную группу проангиогенных факторов [4, 5, 10–12]. Среди многочисленных представителей семейства VEGF он является наиболее изученным и сильным стимулятором ангиогенеза [4, 8, 10, 13–18], что позволяет рассматривать его в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного гипертонией (ПООГ), у больных ГБ.

Пептид семейства белков с цистеиновой петлей VEGF был выделен N. Ferrara и соавт. в 1989 г. [8, 13, 16, 19, 20]. Он стимулирует миграцию, пролиферацию и адгезию эндотелиальных клеток, формирует капилляроподобные структуры в трехмерных гелях [4, 5, 8, 13, 21]. Указанный пептид секретируется эндотелиальными, гладкомышечными, макрофагальными, фибробластными, тромбоцитарными, нейтрофильными и опухолевыми клетками [8, 11, 18].

Ген *VEGF* локализуется на коротком плече шестой хромосомы и состоит из восьми экзонов, в результате сплайсинга которых VEGF образует изоформы с разным числом аминокислот, составляющих белок [4, 13, 17, 22–24]: VEGF121 и VEGF165 считаются наиболее распространенными [4, 13, 24].

К рецепторам VEGF относят IV класс рецепторных киназ: VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (KDR, Flk-1) и VEGFR3 (Fit-4) [4, 5, 8, 10, 11], локализующихся преимущественно в эндотелиальных клетках, в меньшем количестве – в мегакариоцитах, моноцитах, нейронах, стволовых гемопоэтических и опухолевых клетках [4, 11, 25].

VEGFR1 связывается с лигандом и димеризуется. Он не оказывает стимулирующего действия на пролиферацию эндотелия [4]. Его функция мало изучена: предполагается, что он, как и его растворимая форма sVEGFR1, препятствует соединению VEGF и VEGFR2, блокирует каскад внутриклеточных реакций, снижает сосудистую проницаемость, уменьшает воспаление и ангиогенез [4, 10, 11, 25, 26].

VEGFR2 – основной рецептор, осуществляющий передачу активационного сигнала [5, 10, 25, 26]. Взаимодействуя с VEGF, он фосфорилируется и стимулирует протеинкиназные сигнальные пути внутри клетки [5], рисунок 1.

Активация VEGFR2 увеличивает пролиферацию, миграцию и дифференциацию эндотелиальных клеток, повышает сосудистую проницаемость, поддерживает провоспалительные сдвиги, ассоциированные с неоангиогенезом и атеросклерозом, мобилизует эндотелиальные клетки-предшественницы костного мозга [4, 5, 8, 11,

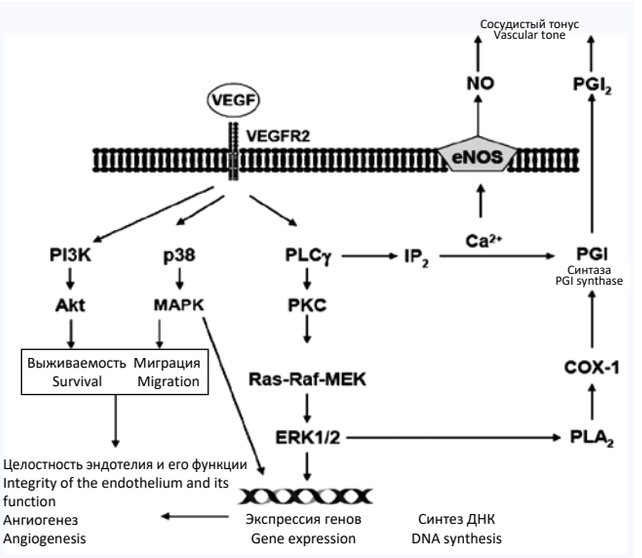

Рис. 1. Взаимодействие рецепторов VEGFR2 с лигандом и сигнальные пути, реализуемые им
Примечание: NO – оксид азота, PGI2 – простациклин, PGI-синтаза – простациклин синтаза, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, PLCγ – фосфолипаза Cγ, IP2 – инозитолтрифосфат, PKC – протеинкиназа C, ERK1/2 – киназа, регулируемая внеклеточными стимулами, p38, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, PI3-K фосфоинозитид-3-киназа, Akt – протеинкиназа B, COX-1 – циклооксигеназа 1, PLA2 – фосфолипаза-2, Ras-; Raf сигнальные белки, MEK – киназа MAPK/ERK.
Fig. 1. Interaction of VEGFR-2 with ligand and the associated signaling pathways
Note: NO – nitric oxide; PGI2 – prostacycline; PGI synthase – prostacycline synthase; eNOS – endothelial nitric oxide synthase; PLCγ – phospholipase Cγ; IP2 – inositoltriphosphate; PKC – protein kinase C; ERK1/2 – extracellular signal-regulated kinase; p38, MAPK – mitogen-activated protein kinase; PI3-K – phosphoinositide-3-kinase; Akt – protein kinase B; COX-1 – cyclooxygenase 1; PLA2 – phospholipase-2; Ras, Raf – signaling proteins; MEK – mitogen-activated protein kinase (MAPK/ERK).

23, 25, 27, 28]. VEGFR3 участвует в стимуляции лимфогенеза и является рецептором других изоформ семейства VEGF: VEGF-C и VEGF-D [4, 10, 11]. VEGF и его рецепторы участвуют в формировании сердечно-сосудистой системы в эмбриогенезе и раннем постнатальном периоде: гомозиготные мутации рецепторов, избыток/недостаток VEGF приводят к смерти эмбриона в результате нарушения процессов ангиогенеза и васкулогенеза, что было доказано экспериментальными исследованиями на животных [4].

Во взрослом организме VEGF экспрессируется практически всеми васкуляризованными тканями, что предполагает его участие в поддержании общего сосудистого гомеостаза [5]. Считается, что VEGF необходим для осуществления васкулопротективных эффектов: выживания и формирования эндотелиальных клеток; продукции оксида азота и простациклина, выражаемых вазодилатацией, антитромбозом и подавлением пролиферации гладкомышечных клеток; активизации хемотаксиса и поддержания провоспалительных сдвигов, включая атеросклероз [4, 5, 8, 12, 13, 22, 29, 30].

Гипоксия, воспаление, трансформация структуры клеток под действием механических сил, действие вазоактивных

гормонов ангиотензина II и вазопрессина – основные инициирующие продукцию VEGF факторы [4, 5, 8, 18, 25, 28].

Гипоксия стабилизирует фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1α) и образующий с HIF-1βb комплекс, который связывается с регионом гена VEGF и повышает его экспрессию: стимуляция образования VEGF сопровождается независимым повышением экспрессии VEGFR1 и VEGFR2 [4, 28]. Хроническая гипоксия вызывает не только повышение экспрессии VEGF, но и способствует росту плотности капилляров и снижению артериального давления (АД) [4].

Физическая нагрузка усиливает кровоток, напряжение сдвига и трансформацию эндотелиальных клеток. Повышение напряжения сдвига, или силы, прикладываемой к верхнему слою ламинарно текущей жидкости, вызывающей смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении прикладываемой силы, запускает инвагинационный ангиогенез: экстрацеллюлярный матрикс внедряется в просвет микрососуда и расщепляется по его длине. Миграция эндотелиальных клеток в экстраваскулярное пространство при тканевой гипоксии способствует формированию новых капилляров со своей мембраной и перицитами путем почкования [11]. Обе формы ангиогенеза сопровождаются повышением концентрации VEGF и VEGFR2.

VEGF участвует не только в формировании нормальных сосудов, но и в их созревании и выживании, а также регуляции АД. Длительное снижение концентрации или блокада взаимодействия VEGF с рецепторами сопровождаются ухудшением выживаемости эндотелиальных клеток, уменьшением терминальных артериол и капилляров тканей, повышением АД [4, 5]. Инфузия VEGF за счет вазодилатации и рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений снижает АД [4, 5, 31, 32].

Генетические исследования подтверждают участие VEGF в патогенезе ГБ и ПООГ [4, 5, 32–34]: носительство аллеля 116A в области промотора гена VEGF взаимосвязано с развитием ГБ, микроальбуминурии и микрососудистых осложнений [5, 33, 34].

У больных ГБ отмечается снижение плотности микрососудов и их недостаточный рост [4, 5, 12, 35–37], что может быть связано с их деструкцией или недостаточным ангиогенезом. Учитывая стимулирующую ангиогенез роль VEGF, можно предположить уменьшение его экспрессии или увеличение концентрации его антагониста sVEGFR1. Однако клиническими и экспериментальными исследованиями выявлено повышение концентраций VEGF, коррелирующее с величиной АД, шкалой сердечно-сосудистого риска, ранним микрососудистым поражением и ПООГ [4, 5, 12, 37].

У больных ГБ увеличение концентрации VEGF взаимосвязано с механическим воздействием на мезангиальные клетки и взаимодействием ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами первого типа, обусловливающих рост экспрессии HIF-1α и увеличение синтеза VEGF [4]. Стимуляция ангиотензиновых рецепторов второго типа способствует формированию рецепторов VEGF [4]. Активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличение секреции VEGF мезангиальными клетками можно рассматривать в качестве защитного механизма, снижающего АД: блокада VEGF и его рецепторов может ускорить поражение почек.

С другой стороны, увеличение концентраций VEGF в ответ на растяжение мезангиальных клеток и высвобождение ангиотензина II и эндотелина у больных ГБ является компенсаторным и ассоциированным с эндотелиальной дисфункцией [4, 5, 37] и, вероятно, отражает повреждение эндотелиальных клеток и/или обусловлено стимуляцией процессов ангиогенеза в ответ на повреждение сосудистой стенки.

В ряде исследований была выдвинута гипотеза о том, что VEGF является маркером раннего поражения: микрососудистого и ПООГ, рассматриваемого как сумма эффектов активации тромбоцитов и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ [5, 38]. Эти изменения, в свою очередь, приводят к протромбозу и патологическому ангиогенезу, взаимосвязанных не только друг с другом, но и с десятилетним риском развития инфаркта миокарда и инсульта, определенным в соответствии с Фремингемской шкалой сердечно-сосудистого риска [5, 12, 39].

Корреляция концентраций VEGF с Фремингемской шкалой сердечно-сосудистого риска может помочь оценить факторы риска, не учитываемые современным уравнением шкалы, и предоставить дополнительную информацию для уточнения общего сердечно-сосудистого риска, однако механическая связь между ними остается неясной [5, 39]. Имеющиеся в настоящее время данные по использованию его в качестве маркера стратификации ССО у больных ГБ недостаточны. В литературе отсутствуют сведения о том, как изменяются концентрации VEGF в зависимости от стадии и риска ССО у больных ГБ, а результаты исследований, рассматривающих VEGF в качестве независимого предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности, носят ограниченный и противоречивый характер.

Данные литературы подтверждают несомненное участие VEGF в патогенезе ГБ и возможность его использования в качестве потенциального маркера субклинического ПООГ. Поэтому дальнейшие исследования в этой области призваны определить место VEGF как маркера стратификации сердечно-сосудистого риска у больных ГБ, а также необходимость его серийного измерения. Требуется дальнейшее изучение ассоциации VEGF и ПООГ у больных ГБ с биомаркерами других патогенетических классов.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:864.
2. Кобякова О.С., Несветайло Н.Я., Ефимова Е.В., Бойков В.А. Электронный регистр больных артериальной гипертонией в Томской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;3:154–160.
3. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007;25(6):1105–1187.
4. Мангилёва Т.А. Система сосудистого эндотелиального фактора ро-

ста и артериальная гипертензия. *Серце і судини*. 2012;4:107–115.
5. Ferroni P., Della-Morte D., Palmirotta R., Rundek T., Guadagni F., Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10(4):479–493.
6. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Плескачев А.С., Макаренко Е.С. Сосудистое ремоделирование при артериальной гипертонии: особенности ангиогенеза. *Клиницист.* 2012;1:26–30.
7. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В., Барыкина И.Н., Мазина Г.В., Ледяева А.А. и др. Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. *Consilium Medicum*. 2009;11(5):37–42.
8. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., Alcobia D.C., Hill S.J., Kilpatrick L.E. et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):E1264. DOI: 10.3390/ijms19041264.
9. Iruela-Arispe M.L., Zovein A. Angiogenesis. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2017;85–89:e2. DOI: 10.1016/b978-0-323-35214-7.00008-1.
10. Shibuya M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5:a009092. DOI: 10.1101/cshperspect.a009092.
11. Wu F.T., Stefanini M.O., Mac Gabhann F., Kontos C.D., Annex B.H., Popel A.S. A systemic biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role & therapeutic use. *Journal* of *Cellular and Molecular Medicine.* 2010;14:528–552.
12. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A., Raaz D., Schmieder R.E., Daniel W.G. et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(1):31–36. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02056.x.
13. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий. *Артериальная гипертензия.* 2012;4(24):36–41.
14. Fearnley G.W., Odell A.F., Latham A.M., Mughal N.A., Bruns A.F., Burgoyne N.J. et al. VEGF-A isoforms differentially regulate ATF-2-dependent VCAM-1 gene expression and endothelial-leukocyte interactions. *Mol. Biol. Cell*. 2014;25:2509–2521.
15. Yamazaki Y., Matsunaga Y., Tokunaga Y., Obayashi S., Saito M., Morita T. Snake venom vascular endothelial growth factors (VEGF-Fs) exclusively vary their structures and functions among species. *J. Biol. Chem.* 2009;284:9885–9891.
16. Iyer S., Acharya K.R. Tying the knot: The cystine signature and molecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. *FEBS Journal.* 2011;278:4304–4322.
17. Kennedy C.R.J. What type of VEGF do you need? *JASN.* 2010;21:1410–1412.
18. Schneider B.P., Radovich M., Miller K.D. The role of vascular endothelial growth factor genetic variability in cancer. *Clinical Cancer Research.* 2009;15:5297–5301.
19. Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials – an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *Int. J. Dev. Biol.* 2011;55(4–5):383–388. DOI: 10.1387/ijdb.103216dr.
20. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016;15:385–403.
21. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Украинский кардиологический журнал.* 2011;4:87–95.
22. Pallet N., Thervet E., Timsit M.O. Angiogenic response following renal ischemia reperfusion injury: New players. *Prog. Urol.* 2014:24:S20–S25.
23. Fiedler L. Methods in molecular biology series – VEGF signaling (Springer Protocols). Springer, Humana Press; 2015. DOI: 10.1007/978-1-4939-2917-7.
24. Xu D., Fuster M.M., Lawrence R., Esko J.D. Heparan sulfat regulates VEGF165- and VEGF121- mediated vascular hyperpermeability. *J. Biol. Chem.* 2011;286:737–745.
25. Koch S., Tugues S., Li X., Gualandi L., Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem. J.* 2011;437:169–183.
26. Simons M., Gordon E., Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2016;17:611–625.
27. Smith G.A., Fearnley G.W., Tomlinson D.C., Harrison M.A., Ponnambalam S. The cellular response to vascular endothelial growth factors requires co-ordinated signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biosci. Rep.* 2015;35:e00253.
28. Mac Gabhann F., Qutub A.A., Annex B.H., Popel A.S. Systems biology of pro-angiogenic therapies targeting the VEGF system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine.* 2010;2:694–707.
29. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873–887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
30. De Falko S. The discovery of placental growth factor and its biological activity. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 2012;44:1–9.
31. Facemire C.S., Nixon A.B., Griffiths R., Hurwitz H., Coffman T.M. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension.* 2009;54:652–658.
32. Granger J.P. Vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension: a central role for the kidney and endothelial factors? *Hypertension.* 2009;54(3):465–467.
33. Palmirotta R., Ferroni P., Ludovici G., Martini F., Savonarola A., D'Alessandro R. et al. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. *Clin. Biochem.* 2010;43:1090–1095.
34. Sobti R.C., Maithil N., Thakur H., Sharma Y., Talwar K.K. VEGF and IL-4 gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population. *Mol. Cell. Biochem.* 2010;341:139–148.
35. Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Alteration in capillary morphology are found in mild blood pressure elevation. *J. Hypertens.* 2010;28:2258–2266.
36. Prior S.D., Mckenzie M.J., Joseph L.J., Ivey F.M., Macko R.F., Hafer-Macko C.E. et al. Reduced skeletal muscle capillarization and glucose intolerance. *Microcirculation.* 2009;16:203–212.
37. Feihl F., Liaudet L., Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2009;11(3):182–189.
38. Tsai W.C., Li Y.H., Huang Y.Y., Lin C.C., Chao T.H., Chen J.H. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clin. Sci.* 2005;109:39–43.
39. Haq I.U., Ramsay L.E., Yeo W.W., Jackson P.R., Wallis E.J. Is the Framingham risk unction valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart.* 1999;81:40–46.

References

1. Kobalava J.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Arterial hypertension. The key to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2009:864 (In Russ.).
2. Kobyakova O.S., Nesvetaylo N.Ya., Efimova E.V., Boykov V.A. Electronic register of patients with arterial hypertension in Tomsk region. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2012;3:154–160 (In Russ.).
3. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007;25(6):1105–1187.
4. Mangilyova T.A. Vascular endothelial growth factor system and arterial hypertension. *Sertse i sudini.* 2012;4:107–115 (In Russ.).
5. Ferroni P., Della-Morte D., Palmirotta R., Rundek T., Guadagni F., Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10(4):479–493.
6. Kaisheva L.A., Shlyk S.V., Pleskachev A.S., Makarenko E.S. Vascular remodeling in arterial hypertension: features of angiogenesis. *The Clinician.* 2012;1:26–30 (In Russ.).
7. Nedogoda S.V., Chalyabi T.A., Coma V.V., Baryikina I.N., Mazina G.V., Ledyaeva A.A. et al. The possibilities of Exforge and its combination with fluvastatin in improving vascular elasticity in patients with hypertension and a high risk of cardiovascular complications. *Consilium Medicum*. 2009;11(5):37–42 (In Russ.).
8. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., Alcobia D.C., Hill S.J., Kilpatrick L.E. et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: bind-

ing and signalling at VEGFR2. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):E1264. DOI: 10.3390/ijms19041264.
9. Iruela-Arispe M.L., Zovein A. Angiogenesis. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2017;85–89:e2. DOI: 10.1016/b978-0-323-35214-7.00008-1.
10. Shibuya M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5:a009092. DOI: 10.1101/cshperspect.a009092.
11. Wu F.T., Stefanini M.O., Mac Gabhann F., Kontos C.D., Annex B.H., Popel A.S. A systemic biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role & therapeutic use. *Journal* of *Cellular and Molecular Medicine.* 2010;14:528–552.
12. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A., Raaz D., Schmieder R.E., Daniel W.G. et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(1):31–36. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02056.x.
13. Koval S.N., Snegurskaya I.A., Myusnichenko O.V. Family of vasculoendothelial growth factor and its possible role in the pathogenesis of arterial hypertension. *Arterial Hypertension.* 2012;4(24):36–41 (In Russ.).
14. Fearnley G.W., Odell A.F., Latham A.M., Mughal N.A., Bruns A.F., Burgoyne N.J. et al. VEGF-A isoforms differentially regulate ATF-2-dependent VCAM-1 gene expression and endothelial-leukocyte interactions. *Mol. Biol. Cell*. 2014;25:2509–2521.
15. Yamazaki Y., Matsunaga Y., Tokunaga Y., Obayashi S., Saito M., Morita T. Snake venom vascular endothelial growth factors (VEGF-Fs) exclusively vary their structures and functions among species. *J. Biol. Chem.* 2009;284:9885–9891.
16. Iyer S., Acharya K.R. Tying the knot: the cystine signature and molecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. *FEBS Journal.* 2011;278:4304–4322.
17. Kennedy C.R.J. What type of VEGF do you need? *JASN.* 2010;21:1410–1412.
18. Schneider B.P., Radovich M., Miller K.D. The role of vascular endothelial growth factor genetic variability in cancer. *Clinical Cancer Research.* 2009;15:5297–5301.
19. Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials – an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *Int. J. Dev. Biol.* 2011;55(4–5):383–388. DOI: 10.1387/ijdb.103216dr.
20. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016;15:385–403.
21. Gavrilenko T.I., Ryuzhkova N.A., Parhomenko A.N. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic significance. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2011;4:87–95 (In Russ.).
22. Pallet N., Thervet E., Timsit M.O. Angiogenic response following renal ischemia reperfusion injury: New players. *Prog. Urol.* 2014;24:S20–S25.
23. Fiedler L. Methods in molecular biology series – VEGF signaling (Springer Protocols). Springer, Humana Press; 2015. DOI: 10.1007/978-1-4939-2917-7.
24. Xu D., Fuster M.M., Lawrence R., Esko J.D. Heparan sulfat regulates VEGF165- and VEGF121- mediated vascular hyperpermeability. *J. Biol. Chem.* 2011;286:737–745.
25. Koch S., Tugues S., Li X., Gualandi L., Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem. J.* 2011;437:169–183.
26. Simons M., Gordon E., Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2016;17:611–625.
27. Smith G.A., Fearnley G.W., Tomlinson D.C., Harrison M.A., Ponnambalam S. The cellular response to vascular endothelial growth factors requires co-ordinated signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biosci. Rep.* 2015;35:e00253.
28. Mac Gabhann F., Qutub A.A., Annex B.H., Popel A.S. Systems biology of pro-angiogenic therapies targeting the VEGF system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine.* 2010;2:694–707.
29. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873–887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039.
30. De Falko S. The discovery of placental growth factor and its biological activity. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 2012;44:1–9.
31. Facemire C.S., Nixon A.B., Griffiths R., Hurwitz H., Coffman T.M. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension.* 2009;54:652–658.
32. Granger J.P. Vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension: a central role for the kidney and endothelial factors? *Hypertension.* 2009;54(3):465–467.
33. Palmirotta R., Ferroni P., Ludovici G., Martini F., Savonarola A., D'Alessandro R. et al. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. *Clin. Biochem.* 2010;43:1090–1095.
34. Sobti R.C., Maithil N., Thakur H., Sharma Y., Talwar K.K. VEGF and IL-4 gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population. *Mol. Cell. Biochem.* 2010;341:139–148.
35. Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Alteration in capillary morphology are found in mild blood pressure elevation. *J. Hypertens.* 2010;28:2258–2266.
36. Prior S.D., Mckenzie M.J., Joseph L.J., Ivey F.M., Macko R.F., Hafer-Macko C.E. et al. Reduced skeletal muscle capillarization and glucose intolerance. *Microcirculation.* 2009;16:203–212.
37. Feihl F., Liaudet L., Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2009;11(3):182–189.
38. Tsai W.C., Li Y.H., Huang Y.Y., Lin C.C., Chao T.H., Chen J.H. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clin. Sci*. 2005;109:39–43.
39. Haq I.U., Ramsay L.E., Yeo W.W., Jackson P.R., Wallis E.J. Is the Framingham risk unction valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart.* 1999;81:40–46.

Информация о вкладе авторов

Губарева Е.Ю. – выполнение и написание литературного обзора по проблеме.

Губарева И.В. – идея и редактирование выполненного литературного обзора.

Information on author contributions

Gubareva E.Yu. performed and wrote the literature review on the problem.

Gubareva I.V. proposed the idea and edited the literature review.

Сведения об авторах

Губарева Екатерина Юрьевна, очный аспирант кафедры внутренних болезней, Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6824-3963.

E-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com.

Губарева Ирина Валерьевна, д-р мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1881-024X.

Губарева Екатерина Юрьевна, e-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com.

Information about the authors

Ekaterina Yu. Gubareva, Postgraduate Student, the Internal Diseases Department, Samara State Medical University. ORCID 0000-0001-6824-3963.

E-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com.

Irina V. Gubareva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, the Internal Diseases Department, Samara State Medical University. ORCID: 0000-0003-1881-024X.

Ekaterina Yu. Gubareva, e-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com.

Поступила 08.05.2019
Received May 08, 2019