

Л.А. Могильницька

## Вміст ендотеліального моноцитактивуючого пептиду II у сироватці крові при цукровому діабеті 2-го типу

*Ендотеліальна дисфункція лежить в основі розвитку макросудинних ускладнень цукрового діабету та атеросклерозу. Ендотеліальний моноцитактивуючий поліпептид II (EMAP-II) – це мультифункціональний поліпептид з прозапальною та антиангіогенезною активністю. Виявлено підвищення його вмісту в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, а також у осіб з ожирінням, що не страждають на цукровий діабет. Також цей показник корелював зі вмістом глікозильованого гемоглобіну, глюкози крові, індексом маси тіла, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів. Підвищення вмісту EMAP-II може бути одним з механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті 2-го типу.*

*Ключові слова: EMAP-II, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція.*

### ВСТУП

Ендотеліальний моноцитактивуючий поліпептид II (EMAP-II) – це мультифункціональний поліпептид з прозапальною та антиангіогенезною активністю. Він викликає прокоагулянтні зміни на поверхні ендотеліальних клітин, посилює експресію E- та P-селектину, а також туморнекротичного фактора  $\alpha$ , впливає на міграцію моноцитів і нейтрофілів, а також індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах [17].

EMAP-II демонструє широкий спектр біологічних функцій. У численних дослідженнях показано протипухлинні та антиангіогенезні його властивості [8, 9]. Окрім того, він блокує рецептори васкулоендотеліального фактора росту, пригнічуючи проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, що також може бути одним з механізмів протипухлинної активності [1]. Одразу після виділення EMAP-II було описано його здатність регулювати прокоагулянтні функції ендотеліальних клітин, імовірно, через вплив на тканинний

фактор, а також хемотаксичний вплив на моноцити, гранулоцити. Ці дослідження *in vitro* підтверджуються прозапальною дією ін'єкцій EMAP-II *in vivo* [3]. Також було показано пряму дію цього поліпептиду на міграцію лейкоцитів і підвищення вмісту внутрішньоклітинного кальцію при активації клітин. Вплив на моноцити та ендотеліальні клітини було проаналізовано більш детально для виявлення всіх молекулярних чинників цього процесу [4]. В ендотеліальних клітинах EMAP-II викликає експресію E- та P-селектину, виділення фактора Віллебранта та продукцію туморнекротичного фактора моноцитами [4].

Крім описання численних функцій EMAP-II, значна увага приділяється механізмам, що лежать в основі цих функцій. Оскільки ендотеліальні клітини є одним з основних органів-мішеней для EMAP-II, то вивчались механізми впливу на ці клітини.

У дослідженнях з використанням інгібіторів ангіогенезу було виявлено можливі мішені для EMAP-II в ендотеліальних клітинах –

протеїни, що беруть участь у перетвореннях актину [5]. В основі здатності ЕМАР-II пригнічувати неоангіогенез, лежить блокування адгезії ендотеліальних клітин і фібронектину в результаті безпосереднього зв'язування ЕМАР-II з інтегрином [11]. Антиангіогенезні властивості цього поліпептиду реалізуються також через пригнічення активності індукованого гіпоксією фактора  $\alpha 1$  [12].

Індуковане гіпоксією підвищення вмісту ЕМАР-II дозозалежно впливає на міграцію ендотеліальних прогеніторних клітин і поповнення ними зон ішемії. Так, ЕМАР-II діє на реваскуляризацію та відновлення тканини міокарда при інфаркті. Вихідна його експресія в неушкодженому міокарді мінімальна та переважно локалізується в периваскулярній стромі. Через 6 год після розвитку інфаркту його експресія послідовно підвищується в ділянці запальної клітинної інфільтрації та зберігається протягом тижня. Через 6 тиж експресія ЕМАР-II підвищується в фіброblastах, що локалізуються в аваскулярному сполучнотканинному рубці та сприяє реваскуляризації зони ушкодження [13].

Вважають, що вазодилатація, яка відбувається під час ЕМАР-II-індукованого запалення, пов'язана з оксидом азоту. Це було продемонстровано на легеневих артеріях. При блокаді оксиду азоту L-NAME інгібітором NO-синтази, ЕМАР-II-індукована вазодилатація ослаблювалася [15]. Таким чином, його вплив на ендотеліальні клітини може лежати в основі розвитку ендотеліальної дисфункції. Проте в літературі немає даних про роль цього поліпептиду при цукровому діабеті.

Оскільки ендотеліальна дисфункція є однією з основних причин розвитку макрота мікросудинних ускладнень цукрового діабету, а функціональний стан ендотелію характеризується з одного боку ендотеліозалежною релаксацією, а з іншого – вмістом ендотеліальних вазоактивних факторів, то метою нашого дослідження було вивчити вміст ЕМАР-II у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу.

## МЕТОДИКА

Обстежено 108 осіб, 58 жінок і 50 чоловіків, з яких 64 хворих на цукровий діабет 2-го типу, котрі були розподілені на такі групи: 32 хворих з ожирінням і 32 – з нормальною масою тіла, та 44 особи, які не страждають на цукровий діабет, серед них 22 особи з нормальною масою тіла та 22 особи з ожирінням. Усі обстежені були відповідні за віком, статтю та індексом маси тіла. Клініко-лабораторна характеристика хворих представлена в таблиці.

Осіб, які отримують препарати, що потенційно здатні впливати на функціональний стан ендотелію, а саме: гіполідемічні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів до ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, гормональні контрацептивні засоби та препарати замісної гормональної терапії, не обстежували.

Серед хворих на цукровий діабет із ожирінням артеріальна гіпертензія була у 27 (84,4 %) осіб, у пацієнтів з діабетом і нормальною масою тіла – у 14 (43,75 %). У людей без діабету підвищення артеріального тиску спостерігалось у 18 (81,8 %) осіб з ожирінням і у 9 (40,9 %) – з нормальною масою тіла. Непроліферативна ретинопатія була виявлена у 42 (65,62 %), препроліферативна – у 19 (29,68 %), проліферативна – у 3 (4,68 %) осіб; 10 (15,6 %) хворих на цукровий діабет страждали мікроангіопатією судин нижніх кінцівок 1-ї стадії, 36 (56,25 %) – 2-ї стадії, 8 (12,5 %) – 3-ї стадії. Діабетична полінейропатія діагностована у 54 (84,37 %) хворих, у 33 (51,56 %) чоловіків та 21 (32,81 %) жінок. Протеїнурична стадія діабетичної нефропатії була у 5 (15,6 %) хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням, у 9 (28,1 %) хворих з нормальною масою тіла.

Мікроальбумінурію діагностували за вмістом альбуміну в сечі 30–300 мг/добу у 16 (50 %) хворих з ожирінням, у 16 (50 %) з нормальною масою тіла та у 7 (31,8 %) осіб з ожиріння без цукрового діабету.

## Клініко-лабораторна характеристика обстежених осіб

| Показник                                | Контрольна група (n = 22) | Цукровий діабет з ожирінням (n = 32) | Ожиріння (n = 22) | Цукровий діабет з нормальною масою тіла (n = 32) |
|---|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|--|
| Вік, роки                               | 50,81±6,8                 | 52,56±7,66                           | 51,31±5,42        | 53,25±5,52                                       |
| Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>     | 22,73±1,85                | 36,51±3,75                           | 36,38±3,49        | 23,1±2,41  |
| Глюкоза крові, ммоль/л                  | 4,65±0,8                  | 9,71±2,25                            | 4,6±0,89          | 9,61±2,83  |
| Глікозильований гемоглобін, %           | 5,25±0,44                 | 9,9±1,72                             | 5,74±0,34         | 9,41±2,29  |
| Загальний холестерин, ммоль/л           | 3,83±0,66                 | 6,61±1,66                            | 6,13±1,69         | 6,3±1,61   |
| Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л | 1,4±0,2                   | 0,98±0,15                            | 0,99±0,11         | 1,08±0,2   |
| Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л | 2,3±0,2                   | 3,7±0,8                              | 3,5±0,4           | 3,2±0,8  |
| Тригліцериди, ммоль/л                   | 1,66±0,3                  | 2,75±0,81                            | 2,36±0,57         | 2,34±0,79  |

Глікемію визначали натще безпосередньо в тих зразках венозної крові, що використовували для подальших досліджень. Вміст ЕМАР-II обраховували імуноферментним методом із використанням сорбційних колонок "Amprer" ("Amersham Lifesilence") та тест-систем "Amersham pharmacia biotech" (Великобританія). Дослідження проводили на площковому ELISA-аналізаторі "Stat Fax-303 Plus" (США).

Результати представлені як середнє ± стандартне відхилення. Статистичну обробку проводили за допомогою стандартного пакета розрахунку даних програми Microsoft Excel 2003. Достовірність відмінностей середніх значень визначали за критерієм t Стюдента. Відмінність вважали достовірною при  $P < 0,05$ . Кореляційний аналіз між рядами показників робили, використовуючи коефіцієнт Пірсона.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами виявлено, що вміст ЕМАР-II у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням становить  $4,85 \pm 2,22$  нг/мл, з нормальною масою тіла –  $4,07 \pm 2,4$  нг/мл, а з ожирінням без цукрового діабету –  $2,51 \pm 1,56$  нг/мл. У гру-

пі людей без діабету з нормальною масою тіла цей показник становить  $1,46 \pm 0,65$  нг/мл (рисунок). При аналізі отриманих результатів нами виявлено його підвищення у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням на 45,31 % ( $P < 0,005$ ) порівняно з особами з ожирінням, що не страждають цією хворобою. Вміст ЕМАР-II у сироватці крові хворих на діабет з нормальною масою тіла статистично достовірно вищий на 64,12 % в порівнянні з групою осіб з нормальною масою тіла без діабету ( $P < 0,005$ ). Отже, цей показник достовірно вищий у хворих як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла порівняно з відповідними групами осіб без діабету. Це вказує на те, що цукровий діабет 2-го типу супроводжується підвищенням вмісту ЕМАР-II, а також на можливий вплив гіперглікемії на розвиток указаних зрушень.

Припущення про роль гіперглікемії у підвищенні вмісту ЕМАР-II підтверджується кореляційним аналізом, в результаті якого виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАР-II та рівнем глікемії у хворих на цукровий діабет 2-го типу: з ожирінням  $r = 0,58$  ( $P < 0,05$ ), з нормальною масою тіла  $r = 0,69$  ( $P < 0,05$ ).

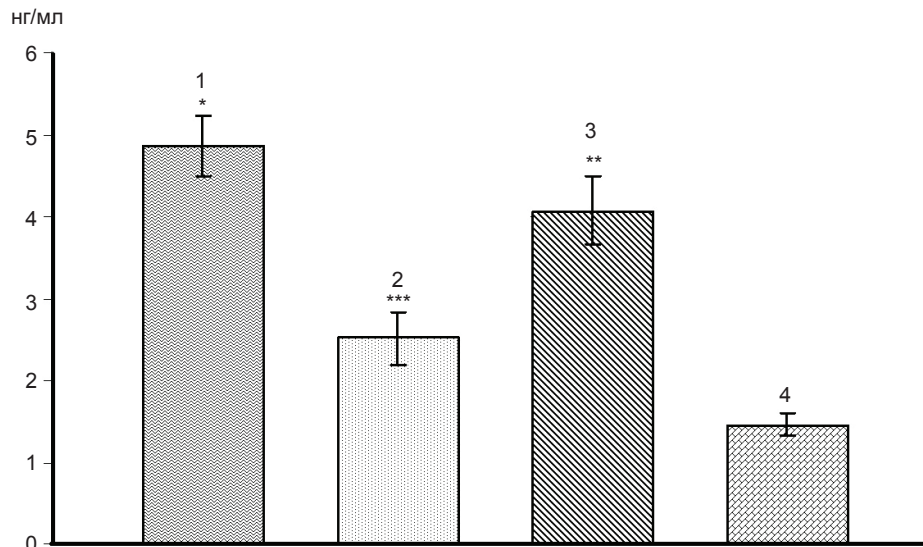
У хворих на цукровий діабет виявлено також статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАР-II та глікозильованого гемоглобіну: з ожирінням  $r=0,56$  ( $P<0,05$ ), з нормальною масою тіла  $r=0,67$  ( $P<0,05$ ). Також нами встановлено ( $P<0,05$ ) підвищення вмісту ЕМАР-II в сироватці крові осіб з ожирінням порівняно з контрольною групою осіб з нормальною масою тіла без цукрового діабету на 41,83 %. Припущення про вплив ожиріння на підвищення вмісту ЕМАР-II як у хворих з цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього підтверджуються даними кореляційного аналізу. Нами виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАР-II та індексом маси тіла у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням та в осіб з ожиріння без діабету. Коефіцієнт кореляції становив 0,5 ( $P<0,05$ ) та 0,87 ( $P<0,05$ ) відповідно. Вказані зміни можуть бути пов'язані з порушеннями ліпідного обміну у осіб з ожирінням як з діабетом, так і без нього. Припущення про роль дисліпідемії у підвищенні вмісту ЕМАР-II підтверджується даними кореляційного аналізу.

Нами виявлено також статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між

вмістом ЕМАР-II та загального холестерину у хворих з ожирінням  $r=0,43$  ( $P<0,05$ ), з нормальною масою тіла  $r=0,54$  ( $P<0,05$ ). У обстежених встановлено також статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАР-II та тригліцеридів у сироватці крові: з ожирінням  $r=0,76$  ( $P<0,05$ ), з нормальною масою тіла  $r=0,47$  ( $P<0,05$ ). Показано статистично достовірний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАР-II та ліпопротеїдів високої щільності: з ожирінням  $r=-0,57$  ( $P<0,05$ ), з нормальною масою тіла  $r=-0,22$  ( $P<0,05$ ).

Таким чином, результати кореляційного аналізу вказують на зв'язок між дисліпідемією та вмістом ЕМАР-II в сироватці крові хворих з ожирінням і з нормальною масою тіла.

У групі осіб з ожирінням, що не хворіють на цукровий діабет, виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального холестерину та ЕМАР-II в сироватці крові. Коефіцієнт кореляції при цьому був відповідно  $r=0,7$  ( $P<0,05$ ), а також між вмістом ЕМАР-II та тригліцеридів ( $r=0,91$ ;  $P<0,05$ ). Зворотний кореляційний зв'язок був між вмістом ЕМАР-II та ліпопротеїдів низької щільності ( $r=0,47$ ;  $P<0,05$ ).



Вміст моноцитактивууючого пептиду II в сироватці крові: 1 – цукровий діабет 2-го типу з ожирінням, 2 – ожиріння без діабету, 3 – цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла, 4 – контроль. \* $P<0,005$  – статистично достовірна відмінність між хворими на цукровий діабет з ожирінням та з ожирінням без діабету; \*\* $P<0,005$  – з нормальною масою тіла та з нормальною масою тіла без діабету; \*\*\* $P<0,005$  – між особами з ожирінням без діабету та контролем

Таким чином, результати кореляційного аналізу вказують на зв'язок між дисліпідемією та вмістом ЕМАР-II в сироватці крові у осіб з ожирінням, що не страждають на цукровий діабет.

У результаті нашого дослідження виявлено підвищення вмісту ЕМАР-II у хворих як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, а також у осіб з ожирінням, що не страждають на цукровий діабет. Встановлено, що ушкодження ендотелію відіграє головну роль у розвитку атеросклеротичного ураження артерій [14].

In vivo зміна концентрації циркулюючих ендотеліальних продуктів може вказувати на ендотеліальну активацію та дисфункцію на доклінічній стадії [10]. Так, концентрація циркулюючого фактора Віллебранда підвищується у осіб із різними ризиками серцево-судинної патології [40]. Вміст таких циркулюючих продуктів, як адгезивні молекули Р- та Е-селектину, міжклітинні адгезивні молекули та CD-31, може бути раннім провісником ендотеліальної активації ще до розвитку атеросклеротичного процесу [14].

Фактор Віллебранда необхідний для ініціації адгезії тромбоцитів у ділянці ендотеліального пошкодження. Разом з тим спонтанний синтез туморнекротичного фактора має тісний регресивний зв'язок з концентрацією фактора Віллебранда, а структурні зміни ендотеліальних клітин при інкубації з туморнекротичним фактором можуть негативно впливати на їх бар'єрну функцію [2, 14].

З іншого боку, ЕМАР-II потужно впливає на ендотеліальні клітини. Він здатний регулювати їхні прокоагулянтні функції, а також має хемотаксичну дію на моноцити, гранулоцити. [6], викликає експресію Е- та Р-селектину, виділення фактора Віллебранта та продукцію туморнекротичного фактора [7], апоптоз ендотеліальних клітин, пригнічує проліферацію, васкуляризацію та неоангіогенез. Тим самим може сприяти порушенню функціонального стану ендотелію.

Таким чином, підвищення вмісту ЕМАР-

II, яке було виявлено в результаті нашого дослідження у хворих на цукровий діабет 2-го типу як з ожирінням так і з нормальною масою тіла, а також при ожирінні без діабету, може бути одним з чинників розвитку ендотеліальної дисфункції та активації при згаданих патологічних станах і вказувати на роль гіперглікемії у розвитку досліджуваних зрушень.

Жирова тканина відіграє важливу роль у патогенезі метаболічного синдрому, провокуючи запалення, гіпертензію та дисліпідемію, які в свою чергу призводять до цукрового діабету 2-го типу, атеросклерозу, тромбозу [14]. Абдомінальна жирова тканина, що асоціюється з центральним ожирінням, є характерною ознакою метаболічного синдрому та основним джерелом надмірного надходження вільних жирних кислот, що сприяє розвитку інсулінорезистентності та порушенню функції  $\beta$ -клітин [10].

Нами виявлено підвищення вмісту ЕМАР-II у осіб з ожирінням як хворих на цукровий діабет 2-го типу так і без цукрового діабету, що може вказувати на роль ожиріння в розвитку цих зрушень. Такі припущення підтверджуються даними кореляційного аналізу, що виявив прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАР-II в сироватці крові та індексом маси тіла.

Можливо, підвищення вмісту ЕМАР-II у сироватці крові у осіб з ожирінням без діабету пов'язане з дисліпідемією, що виявляється в цій групі. Адже порушення ліпідного обміну відіграє важливу роль у ініціюванні та прогресуванні атеросклерозу, а також розвитку ендотеліальної дисфункції [16]. Дисліпідемію виявляли і в інших людей з підвищеним вмістом ЕМАР-II, а саме у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням та з нормальною масою тіла.

Проведений нами кореляційний аналіз підтверджує ці припущення та вказує на зв'язок між вмістом загального холестерину, тригліцеридів та підвищенням вмісту ЕМАР-II у хворих на цукровий діабет 2-го типу з

ожирінням і з нормальною масою та у осіб з ожирінням без діабету.

Л.А. Могильницкая

## СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО МОНОЦИТАКТИВИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА II В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Эндоthелиальная дисфункция лежит в основе развития макрососудистых осложнений сахарного диабета и атеросклероза. Эндотелиальный моноцитактивирующий полипептид II (EMAP-II) – это многофункциональный полипептид с провоспалительной и антиангиогенезной активностью. Выявлено повышение его содержания в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2-го типа как с ожирением, так и с нормальной массой тела, а также у пациентов с ожирением без сахарного диабета, которое коррелировало с содержанием гликозилированного гемоглобина, глюкозы крови, индексом массы тела, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов. Повышение содержания EMAP-II может быть одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: EMAP-II, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция.

L.A. Mogylnytska

## SERUM LEVELS OF ENDOTHELIAL MONOCYTE-ACTIVATING POLYPEPTIDE-II IN TYPE 2 DIABETES

Endothelial dysfunction is implicated in the pathogenesis of macrovascular complications of diabetes and atherosclerosis. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II (EMAP-II) is a multifunctional polypeptide with proinflammatory and antiangiogenic activity. The aim of this study was to investigate the serum level of EMAP-II in obese and non-obese patients with type 2 diabetes. We found an increase of serum level of EMAP-II in obese diabetic patients compared to obese subjects without diabetes. Similar alterations were observed also in non-obese diabetic patients compared to control subjects. Moreover, it was significant elevation of serum EMAP-II in obese patients without diabetes compared to control subjects. In obese and non-obese patients with diabetes it was a significant correlation between HbA<sub>1c</sub>, blood glucose, body mass index and levels of EMAP-II, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and EMAP-II. In obese non-diabetic patients it was significant correlation between BMI, triglycerides, total cholesterol and EMAP-II. The revealed change of EMAP-II serum level reflects an endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. Hyperglycemia, dyslipidemia and obesity appear to be significant factors

contributing to elevation of EMAP-II level.

Key words: EMAP-II, diabetes, endothelial dysfunction.

Regional Hospital, Khmelnytsky

## REFERENCES

1. Awasthi N., Schwarz M.A., Verma V., Cappiello C., Schwarz R.E. Endothelial monocyte activating polypeptide II interferes with VEGF-induced proangiogenic signaling. *Lab Invest.* 2009; **89**(1): 38-46.
2. Fajardo L.F., Kwan H.H., Kowalski J., Prionas S.D., Allison A.C. Dual role of tumor necrosis factor-alpha in angiogenesis. *Am J Pathol.* 1992; **140**: 539-544.
3. Kao J., Houck K., Fan Y., Haehnel I., Libutti S.K., Kayton M.L., Grikscheit T., Chabot J., Nowygrad R., Greenberg S., et al. Characterization of a novel tumor-derived cytokine. Endothelial monocyte activating polypeptide II. *J Biol Chem.* 1994; **269**(40):25106-19.
4. Kao J., Fan Y.G., Haehnel I., Brett J., Greenberg S., Clauss M., Kayton M., Houck K., Kiesel W., Seljelid R., et al. A peptide derived from the amino terminus of endothelial-monocyteactivating polypeptide II modulates mononuclear and polymorphonuclear leukocyte functions, defines an apparently novel cellular interaction site, and induces an acute inflammatory response. *J Biol Chem* 1994; **269**(13):9774-82.
5. Keezer S.M., Ivie S.E., Krutzsch H.C., Tandle A., Libutti S.K., Roberts D.D. Angiogenesis inhibitors target the endothelial cell cytoskeleton through altered regulation of heat shock protein 27 and cofilin. *Cancer Res.* 2003; **63**(19):6405-12.
6. Nührenberg T.G., Langwieser N., Schwarz J.B., Hou Y., Frank P., Sorge F., Matschurat S., Seidl S., Kastrati A., Schömig A., Clauss M.A., Zohlnhöfer D. EMAP-II downregulation contributes to the beneficial effects of rapamycin after vascular injury. *Cardiovasc Res.* 2008; **77**(3): 580-589.
7. Park S.G., Kang Y.S., Ahn Y.H., Lee S.H., Kim K.R., Kim K.W., Koh G.Y., Ko Y.G., Kim S. Dose-dependent biphasic activity of tRNA synthetase-associating factor, p43, in angiogenesis. *J Biol Chem.* 2002; **277**(47):45243-48.
8. Reznikov A.G., Chaykovskaya L.V., Polyakova L.I., Kornelyuk A.I., Grygorenko V.N. Cooperative antitumor effect of endothelial-monocyte activating polypeptide II and flutamide on human prostate cancer xenografts. *Exp Oncol.* 2011; **33**(4):231-34.
9. Reznikov A.G., Chaykovskaya L.V., Polyakova L.I., Kornelyuk A.I. Antitumor effect of endothelial monocyte-activating polypeptide-II on human prostate adenocarcinoma in mouse xenograft model. *Exp Oncol.* 2007; **29**(4):267-71.
10. Schror K. Blood vessel wall interactions in diabetes. *Diabetes.* 1997; **46**(2):115-8.
11. Schwarz M.A., Zheng H., Liu J., Corbett S., Schwarz R.E. Endothelialmonocyte activating polypeptide II alters fibronectin based endothelial cell adhesion and matrix assembly via alpha5 beta1 integrin. *Exp Cell Res.* 2005; **311**(2):229-239.

12. Tandle A.T., Calvani M., Uranchimeg B., Zahavi D., Melillo G., Libutti S.K. Endothelial monocyte activating polypeptide-II modulates endothelial cell responses by degrading hypoxia-inducible factor-1-alpha through interaction with PSMA7, a component of the proteasome. *Exp Cell Res.* 2009; **315**(11):1850-59.
13. Thompson J.L., Ryan J.A., Barr M.L., Franc B., Starnes V.A., Schwarz M.A. Potential role for antiangiogenic proteins in the myocardial infarction repair process. *J Surg Res.* 2004; **116**(1):156-64.
14. Tooke J.E. Possible pathophysiological mechanisms for diabetic angiopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2000; **14**(4):197-200.
15. Tsai B.M., Wang M., Clauss M., Sun P., Meldrum D.R. Endothelial monocyte-activating polypeptide II causes NOS-dependent pulmonary artery vasodilation: a novel effect for a proinflammatory cytokine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; **287**(4):767-71.
16. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 1997; **18**(E):19-29.
17. Van Horssen R., Eggermont A.M., ten Hagen T.L. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II and its functions in (patho)physiological processes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; **17**(5):339-48.

*Хмельницька обласна лікарня*  
*E-mail: mliliya@list.ru*

*Матеріал надійшов до*  
*редакції 10.04.2013*