

# Роль фактора росту ендотелію судин при гострих формах ішемічної хвороби серця

Т.І. Гавриленко, Н.О. Рижкова, О.М. Пархоменко, Н.В. Довгань

ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ;  
e-mail: tala.ruzh@gmail.com

*Обстежено 148 пацієнтів з гострим коронарним синдромом – нестабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда (ГІМ) і 57 практично здорових осіб. При надходженні в стаціонар у хворих у цілому по групах не виявлено достовірних відмінностей вмісту фактора росту ендотелію судин (СЕФР) у сироватці крові з контрольними значеннями. При цьому у пацієнтів з нестабільною стенокардією розкид показників був незначним. Водночас у пацієнтів з ГІМ спостерігався широкий їх інтервал (0–1848,2 пг/мл), у зв'язку з чим їх розділили на 3 групи. До 1-ї групи ввійшли хворі (60,4%) з низьким вмістом СЕФР <100 пг/мл, до 2-ї (21,9%) – з нормальним – 100–300 пг/мл, до 3-ї групи (17,7%) – з високим – > 300 пг/мл. При порівнянні клінічних даних хворих 1-ї та 3-ї груп відносно значень у обстежених 2-ї групи, слід відзначити пізнє надходження в стаціонар, більший відсоток повторного ГІМ, а при високих значеннях – також наявність супутніх запальних захворювань. Динамічне спостереження за перебігом ГІМ у перші 7 діб дало змогу виявити підвищення СЕФР у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп та відсутність змін у 3-ї групі. Таким чином, підвищення вмісту СЕФР у пацієнтів з низьким та «нормальним» його значенням, вірогідно, свідчить про компенсаторну його роль у відновленні кровообігу при ГІМ. Тоді як відсутність зростання цього фактора у хворих з початково дуже високим значенням може бути відображенням максимального напруження компенсаторних механізмів і, як результат, несприятливого перебігу госпітального періоду ГІМ. Ключові слова: фактор росту ендотелію судин; нестабільна стенокардія; гострий інфаркт міокарда.*

## ВСТУП

Сучасні уявлення про патогенез атеросклерозу і його дестабілізацію, окрім відомої концепції гіпер- і дисліпідемії, включають участь чинників ангіогенезу з утворенням нових судин у ділянці розташування атеросклеротичної бляшки. Поява таких мікросудин в адвентиції артеріальної судини і в самій атеросклеротичній бляшці створює умови для розвитку нестабільності останньої. Це пов'язано з активацією локальних прозапальних процесів і ризиком мікрогеморагій, що призводять до подальшої стимуляції процесів локального запалення, активації протеїназ і підвищення ризику розриву атеросклеротичної бляшки. З іншого боку, порушення цілісності атеросклеротичних бляшок коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) не завжди супроводжуються розвитком

гострого коронарного синдрому і інфаркту міокарда, а є стимулом для прискорення подальшого прогресу атеросклерозного процесу. Активація при цьому тромбоцитарної ланки гемостазу може служити джерелом утворення низки цитокінів, що підтримують локальну прозапальну реакцію, додаткове надходження холестерину і подальше зростання бляшки [1–3].

У зв'язку з цим цікавим є вивчення дії провідного чинника, відповідального за утворення нових судин унаслідок активації неоангіогенезу – судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР), виділеного французьким вченим Наполеоном Феррара в 1989 р. Роль СЕФР в організмі людини подвійна. З одного боку, він потрібний для стабільності функції ендотелію, а також фізіологічного неоангіогенезу. З іншого боку, він відіграє

© Т.І. Гавриленко, Н.О. Рижкова, О.М. Пархоменко, Н.В. Довгань

основну роль у патологічному ангиогенезі і є прозапальним цитокіном, що індукує активність макрофагів, ендотелію, збільшує проникність судинної стінки [4–7]. СЕФР продукується різними типами клітин – макрофагами, фібробластами, лімфоцитами, поліморфноядерними клітинами, остеобластами, ендотеліальними і гладеньком’язовими клітинами, мезенхіальними клітинами клубочків нирок, тромбоцитами і кератиноцитами [8–10]. Нині СЕФР і його фізіологічна активність викликають великий інтерес в онкології і при серцево-судинних захворюваннях. Він надзвичайно важливий для формування адекватної функціонуючої судинної системи. Цікаво, що вміст СЕФР у сироватці людини прогресивно зменшується після народження і мінімальний у більшості тканин дорослих. Проте експресія СЕФР реіндукується під час розвитку патологічного процесу зі стимуляцією ангиогенезу (ішемія міокарда, сітківки, запалення, прогресування атеросклеротичної бляшки і пухлини) [11]. Для серцево-судинної системи цей фактор може бути, з одного боку, судинним протектором, опосередковуючи антиапоптотичний ефект і сприяючи виживанню ендотелію, збільшуючи його антитромботичні і протизапальні властивості [5–7]. З іншого боку, він може бути також несприятливим чинником. Деякі автори відзначили, що вміст СЕФР значно підвищений в активованих макрофагах, ендотеліальних, гладеньком’язових клітинах і безпосередньо в атеросклеротичних бляшках, індукуючи неоваскуляризацію бляшки, що призводить до її нестабільності [3, 6, 7].

Метою нашої роботи було вивчити вміст СЕФР у сироватці крові хворих з різними формами ІХС і його алгоритм у динаміці лікування гострого інфаркту міокарда (ГІМ).

## МЕТОДИКА

Обстежено 148 пацієнтів з ІХС, серед яких у 52 діагностували наявність нестабільної стенокардії (НС), у 96 – ГІМ з підйомом

сегмента ST. Середній вік пацієнтів з НС –  $58,5 \pm 1,1$  років, а з ГІМ –  $55,8 \pm 1,0$  років. Контролем були 57 практично здорових осіб, зіставлених за віком і статтю з досліджуваними групами.

Усім хворим на ГІМ проводили сучасне рекомендоване лікування. У дослідження не включали пацієнтів з набряком легенів і кардіогенним шоком, вираженою нирковою і печінковою недостатністю, важким цукровим діабетом 2-го типу, що потребує введення інсуліну, гемодинамічно значущими пороками серця і порушеннями його ритму.

Вміст СЕФР у сироватці крові пацієнтів дослідної і контрольної груп проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реагентів «Invitrogen» (США) згідно з інструкцією виробника. Кров для дослідження забирали до початку лікування (для всіх хворих) і на 7-му добу перебування в стаціонарі (для хворих з ГІМ).

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Excel і представлені як середнє значення  $\pm$  помилка середньої арифметичної. Відмінності між групами вважали статистично значущими при  $P < 0,05$ .

Обстеження пацієнтів проводили в відділі імунології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України із дотриманням норм біоетики. Всі вони були проінформовані про діагноз, методи діагностики, лікування та профілактики, що відображено у підписаних ними інформованих згодах.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені нами дослідження показали, що під час вступу до стаціонару вміст СЕФР у хворих на НС ( $153,6 \pm 15,7$  пг/мл) та ГІМ ( $194,2 \pm 21,6$  пг/мл) у цілому по групах вірогідно не відрізнявся від значень контрольної групи ( $174,4 \pm 14,2$  пг/мл). Хоча деякі автори відзначають його підвищення при атеросклерозі і у хворих на стабільну стенокардію

[10, 12]. Kimura і співавт. [13] показали, що у чоловіків концентрація СЕФР вища ( $229 \pm 147$  пг/мл), ніж у жінок ( $182 \pm 112$  пг/мл). Вони також відзначили кореляцію з кількістю тромбоцитів, які вважають основним джерелом СЕФР у циркулюючій крові, а також з кількістю лейкоцитів і концентрацією ліпопротеїнів високої щільності. Оскільки в наших дослідженнях в основному переважали чоловіки, ми не розглядали вміст цього чинника залежно від статі пацієнтів.

У пацієнтів з НС розкид показників у групі був незначним. Водночас у хворих на ГІМ слід відмітити великий розкид концентрації СЕФР (0–1848,2 пг/мл). Тому ми розділили хворих на ГІМ на 3 групи залежно від цього показника згідно з сучасним уявленням про їх нормальний діапазон. Хворі (60,4%) з низьким вмістом СЕФР <100 пг/мл склали 1-шу групу, середня його концентрація була  $30,9 \pm 4,1$  пг/мл. Слід зазначити, що майже у 40% хворих цієї групи під час вступу до стаціонару вміст СЕФР визначався в мінімальних концентраціях. Дані літератури свідчать про те, що при низькому значенні цього фактора реєструють апоптоз ендотелію, який спричинює прискорений розвиток атеросклерозу і регресії діаметра просвіту судин [14]. До 2-ї групи увійшли хворі з нормальним вмістом СЕФР (21,9%) – 100–300 пг/мл ( $186,3 \pm$

14,4 пг/мл), до 3-ї – з високим рівнем СЕФР (17,7%) – >300 пг/мл ( $761,8 \pm 122,9$  пг/мл).

Клінічні характеристики хворих на ГІМ залежно від вмісту СЕФР у сироватці крові під час вступу до стаціонару представлені в табл. 1. Відмінності за статтю і віком були не істотні, проте слід зазначити більший відсоток жінок в 2-й групі (31,1 щодо 9,6 в 1-й і 0% в 3-й групах). Пацієнти з кожної групи мали свої клінічні особливості. Так, при порівнянні груп хворих з низьким і високим вмістом цитокину щодо значень у пацієнтів з відносно «нормальним» вмістом СЕФР, слід відмітити пізніше надходження до стаціонару, частішу реєстрацію перенесеного раніше ГІМ, а при високих значеннях СЕФР – наявність супутніх запальних захворювань (переважно хронічний бронхіт курця). Тому варто пригадати, що СЕФР ще називають чинником проникності судин і він підвищений у хворих з порушеним альвеоло-капілярним бар'єром [6].

Патологічний неангіогенез, що розвивається в результаті підвищеної експресії СЕФР, відіграє істотну роль не тільки в транспортуванні живлення і кисню в ішемізовану тканину, але сприяє також надходженню активованих запальних клітин, зокрема, нейтрофілів. Останні секретують лізосомальні ферменти і генерують метаболіти кисню, які

**Таблиця 1. Клінічні характеристики хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від вмісту судинного ендотеліального фактора росту в сироватці крові під час вступу до стаціонару**

Показники	Групи пацієнтів		
	1-ша (n = 58)	2-га (n = 21)	3-тя (n = 17)
Стать			
Чоловіки, %	90,34	68,7	100
Вік, роки	$55,2 \pm 1,5$	$56,3 \pm 3,0$	$54,8 \pm 3,1$
Час від початку больового нападу, год	$4,3 \pm 0,5^*$	$3,1 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,8^*$
Куріння, %	53,4	47,6	64,7
Гіпертонічна хвороба, %	74,1	71,4	70,5
Цукровий діабет, %	18,9	14,3	11,8
Стенокардія в анамнезі, %	20,7	19,0	17,6
Гострий інфаркт міокарда в анамнезі, %	17,2	0	5,9
Супутні захворювання за участю запальної ланки, %	31,0	38,1	64,7*
Гостра лівошлуночкова недостатність, %	25,8	23,8	35,3

\*P < 0,05 порівняно з 2-ю групою хворих

є потенційними чинниками ендотеліального пошкодження [10, 15]. Оскільки високий вміст прозапального цитокіну СЕФР вважають одним з ключових компонентів прогресу атеросклеротичної бляшки і її нестабільності, ми сподівалися виявити його вищий вміст у хворих на ГІМ у перші часи захворювання. При цьому слід зазначити, що у них стенокардія передувала розвитку дестабілізації ІХС лише в 17–20% випадків, а сама коронарна катастрофа практично у 80% хворих була першим проявом ІХС.

Динамічне спостереження за перебігом ГІМ у перші 7 діб захворювання дало змогу виявити підвищення вмісту СЕФР у переважній більшості хворих (табл. 2). У 1-й групі пацієнтів вміст СЕФР збільшувався у 79,3% обстежених, в середньому в  $57,0 \pm 15,4$  разів. Слід зазначити, що у 29,3% пацієнтів цієї групи в динаміці першого тижня спостереження він залишався низьким ( $23,1 \pm 6,7$  щодо  $29,9 \pm 8,2$  пг/мл за 1-шу добу), тоді як у останніх він значно підвищувався ( $411,5 \pm 1,7$  щодо  $47,1 \pm 6,9$  пг/мл за 1-шу добу). Хворі зі стабільно низькими значеннями цього цитокіну в анамнезі частіше мали ГІМ (29,4 щодо 7,3%,  $P < 0,05$ ) і супутній цукровий діабет 2-го типу (35,3 щодо 12,1%,  $P < 0,05$ ). За статтю, віком, масою, схильністю до куріння, наявністю гіпертонічної хвороби, гострої лівошлуночкової недостатності і супутніх запальних захворювань вони не розрізнялися. У 2-й групі вміст СЕФР збільшувався у 71,4% пацієнтів, але в середньому тільки в  $2,1 \pm 0,5$  разів. У 1-й і 2-й групах до 7-ї доби він був практично однаковим, незважаючи на достовірно різні значення під час вступу до стаціонару ( $P < 0,001$ ). У 3-й групі, з початково дуже високим

вмістом СЕФР, достовірних відмінностей у динаміці лікування не виявлено.

Ймовірно, підвищення вмісту СЕФР до 300–400 пг/мл є компенсаторним і сприятливим моментом, що забезпечує формування процесів фізіологічної репарації. Ноґо і співавт. [16] також представили результати вивчення вмісту СЕФР у сироватці хворих на ГІМ: поступове зростання після розвитку нападу з максимумом на 7–14-й день. Зростання вмісту СЕФР вони відзначали у тих хворих на ГІМ, у яких реєстрували поліпшення функції лівого шлуночка. Аналогічна картина показана і в експерименті Yang і співавт. [17]. Сироватковий вміст СЕФР у щурів збільшувався на 105,3, 260, 378,2 і 271,3% від початку ГІМ на 3, 6, 9 і 12-й день відповідно. Дослідники дійшли висновку, що збільшення СЕФР у сироватці і тканинах може збільшувати клітинну проліферацію і ангиогенез. Автори вважають, що цей фактор відіграє важливу роль у формуванні сприятливого перебігу ГІМ, кардіальній репарації за рахунок фізіологічного ангиогенезу в міокарді і реендотелізації пошкоджених судин.

Значення СЕФР у патогенезі гострого інфаркту міокарда відзначають і інші автори [11, 18, 19]. Ендогенний СЕФР є аутокринним регуляторно-ростовим показником, оскільки сприяє активності культивованих клітин. У експерименті показана його експресія у коронарних мікроваскулярних ендотеліальних клітинах у відповідь на розтягування як кардіоміоцитів (паракринний шлях), так і самих ендотеліальних клітин (аутокринний шлях) [19]. Є праці, в яких показано, що клітини, які продукують СЕФР, значно збільшували щільність нормальних і зрілих мікросудин-

**Таблиця 2.** Вміст судинного ендотеліального фактора росту (пг/мл) у сироватці крові хворих на гострий інфаркт міокарда в динаміці спостереження

Групи обстежених	1-ша доба	7-ма доба
1-ша група (n = 58)	$30,9 \pm 4,1$	$305,2 \pm 44,3^{**}$
2-га група (n = 21)	$186,3 \pm 14,4$	$334,6 \pm 63,4^*$
3-тя група (n = 17)	$761,8 \pm 122,9$	$699,2 \pm 103,0$

\* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,001$  відмінності між 1-ю та 7-ю добою.

них мереж. Це супроводжувалося позитивним ремоделирующим ефектом зі значно пониженим фіброзом у ділянці інфаркту [16]. Крім того, СЕФР здатний стимулювати загоєння при інфаркті міокарда за допомогою мобілізації стовбурових клітин [21]. Останнім часом розглядаються можливості використання терапії, направленої на стимуляцію утворення ендogenous СЕФР самостійно або в комбінації з введенням клітин-попередниць для корекції патологічного процесу при серцево-судинних захворюваннях, зокрема при ГІМ. Автори вважають, що вона є багатобіччою стратегією для досягнення безпечного і функціонального ангіогенезу при ішемії міокарда [12, 20, 22]. Подальше вивчення дії СЕФР сприятиме більш поглибленому розумінню формування і прогресу патологічного процесу у хворих ІХС, а також, можливо, дасть змогу розробити новий інструмент для його адекватної корекції.

Таким чином, у хворих на ГІМ спочатку спостерігаються переважно низький вміст СЕФР, який істотно збільшується в динаміці першого тижня лікування. Його підвищення наразі, мабуть, свідчить про компенсаторну роль при такій патології. Слід враховувати, що відсутність зростання вмісту СЕФР спостерігається у хворих з його спочатку дуже високим значенням на тлі поєднання чинників ризику, що ймовірно служить віддзеркаленням максимального напруження компенсаторних механізмів і неоптимального, з фізіологічної точки зору, перебігу госпітального періоду ГІМ. Високий вміст СЕФР призводить до формування надалі ризиків розвитку як механічних (стабілізація або прогресування серцевої недостатності), так і судинних (персистенція нестабільності атеросклеротичних бляшок з небезпекою їх розриву і повторних коронарних катастроф) ускладнень.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or*

*individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

**Т.І. Гавриленко, Н.А. Рыжкова,  
А.Н. Пархоменко, Н.В. Довгань**

### **РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Обследовано 148 пациентов с острым коронарным синдромом – нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда – ОИМ, и 57 практически здоровых лиц. Изучали концентрацию сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сыворотке крови пациентов с ОИМ в динамике лечения. При поступлении в стационар у больных в целом по группам не выявлено достоверных различий с контрольными значениями. При этом у пациентов с нестабильной стенокардией разброс показателей был незначительным. Вместе с тем у больных с ОИМ – большой разброс (0–1848,2 пг/мл), поэтому мы разделили их на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные (60,4%) с низким содержанием СЭФР <100 пг/мл, во 2-ю группу (21,9%) – с нормальным – 100–300 пг/мл, в 3-ю группу (17,7%) – с высоким – >300 пг/мл. При сравнении групп больных с низкими и высокими содержаниями цитокина относительно значений у пациентов с «нормальными», следует отметить позднее поступления в стационар, чаще регистрировался перенесенный ранее ОИМ, а при высоких значениях – наличие сопутствующих воспалительных заболеваний. Динамическое наблюдение за ходом ОИМ в первые 7 дней заболевания позволило выявить повышение содержания СЭФР у пациентов 1-й и 2-й групп и отсутствие изменений в 3-й группе. Таким образом, повышение этого показателя у пациентов с низким и «нормальным» его содержанием, вероятно, свидетельствует о компенсаторной роли при ОИМ. Отсутствие роста данного фактора у больных с исходно очень высоким значением на фоне сочетания факторов риска может служить отражением максимального напряжения компенсаторных механизмов и неоптимального, с физиологической точки зрения, течения госпитального периода ОИМ.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда.

**Т.І. Гавриленко, Н.О. Рижкова, О.М.  
Пархоменко, Н.В. Довгань**

### **PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH ACUTE FORMS OF CORONARY ARTERY DISEASE**

A total of 148 patients with acute coronary syndrome, unstable angina and acute myocardial infarction (AMI), and 57 practically healthy individuals were examined. The

concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of patients with AMI was studied in the dynamics of treatment. Upon admission to hospital, in all groups of the patients there were no significant differences with the control values. However, in patients with unstable angina the variance was small. At the same time, a large variation of the values (0 -1848.2 pg/ml) was found in patients with AMI. In this regard, these patients were divided into 3 groups. 1st group included patients (60.4%) with low levels of VEGF <100 pg/ml, 2nd group (21.9%) - with normal - 100 - 300 pg/ml, 3rd group (17.7%) - with high → 300 pg/ml. When comparing 1st and 3rd groups with 2nd group, it is necessary to note later admission to hospital, more frequently recorded previously existing AMI and the presence of concomitant inflammatory diseases in 3rd group. Dynamic monitoring of the AMI course during first 7 days of the disease revealed the increase of VEGF in 1st and 2nd groups and the absence of changes in 3rd group. Thus, an increase of VEGF in patients with low and "normal" content of this factor likely indicates its compensatory role for AMI. The absence of this factor growth in patients with its initially very high value together with a combination of risk factors may reflect the maximum stress of the compensatory mechanisms and a suboptimal course, from a physiological point of view, of AMI hospital period.

Key words: vascular endothelial growth factor; unstable stenocardia; infarct of myocardium.

*NSC « M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine, Kyiv; e-mail: tala.ruzh@gmail.com*

## REFERENCES

1. Bratus VV, Shumakov VA, Talaeva TV. Atherosclerosis, coronary heart disease, acute coronary syndrome: pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment.-K.: Chetverta hvyla; 2004. [Russian].
2. Gavrilenko TI, Parkhomenko OM, Rizhkova NA, Kozhukhov SM, Yakushko LV. Cytokine profile of mononuclear cells in patients with acute coronary syndrome, accelerated heart failure. *Fiziol Zh.* 2012;6:23-8. [Ukrainian].
3. Moreno PR, Purushothaman R, Fuster V. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability. *Circulation.* 2004;110(14): 2032-38.
4. Ferrara N. Molecular and biological properties of VEGF. *J Mol Med.* 1999;77:527-43.
5. Losordo DW, Diommeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part 1: angiogenic cytokines. *Circulation.* 2004;109:2487-91.
6. Mirzapoiazova T, Kolosova I, Usatyuk PV, Natarajan V, Verin AD. Diverse effects of vascular endothelial growth factor on human pulmonary endothelial barrier and migration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;291:718-24.
7. Rutanen J, Ylä-Herttuala S. VEGF – D expression in human atherosclerotic lesions. *Cardiovasc Res.* 2003;59:971-9.
8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocrin Rev.* 2004;25(4):581-611.
9. Smith GA, Fearnley GW, Tomlinson DC, Ponnambalam S. The cellular response to vascular endothelial growth factors requires coordinated signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biosci Rep.* 2015;35(5): e00253.
10. Marino F, Tozzi M, Schembri L, Ferraro S, Tarallo A, Scanzano A, Legnaro M, Castelli P, Cosentino M. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis. *PLoS One.* 2015;10(4): e0124565.
11. Gavrilenko TI, Ryzhkova NO, Parkhomenko OM. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic significance. *Ukr Card J.* 2011;4:87-95. [Russian].
12. Tsukahara T, Tsukahara R, Haniu H, Murakami-Murofushi K. Cyclic phosphatidic acid inhibits the secretion of vascular endothelial growth factor from diabetic human coronary artery endothelial cells through peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;412:320-9.
13. Kimura K, Hashiguchi T, Deguchi T, Horinouchi S, Uto T, Oku H., Setoyama S, Maruyama I, Osame M, Arimura K. Serum VEGF - as a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2007;194:182-8.
14. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. *Circulation.* 2005;112:1248-50.
15. Ryzhkova NO, Gavrilenko TI, Parkhomenko OM, Kozhukhov SM. Metabolic activity of neutrophilic granulocytes and possible ways of its correction in patients with acute coronary syndrome. *Fiziol Zh.* 2011;57(2):35-42. [Ukrainian].
16. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H, Fujikawa H, Katsuki T, Shimada K. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:968-73.
17. Yang Z, Zou J. Expression of vascular endothelial growth factor in cardiac repair: Signaling mechanisms mediating vascular protective effects. *Int J Biol Macromol.* 2018;113:179-85.
18. Shurygin M, Shurygina I, Kanya O, Lushnikova EL, Nepomnyashchikh RD. Morphological evaluation of oxidative phosphorylation system in myocardial infarction under conditions of modified vascular endothelial growth factor concentration. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(3):402-5.
19. Chung HJ, Kim JT, Kim HJ, Katila P, Lee JH, Yang TH, Yang YI, Lee SJ. Epicardial delivery of VEGF and cardiac stem cells guided by 3-dimensional PLLA mat enhancing cardiac regeneration and angiogenesis in acute myocardial infarction. *J Control Release.* 2015;205:218-30.
20. Zheng W, Seftor EA, Meininger CJ, Hendrix MJ, Tomanek RJ. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF $\beta$ . *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:909-17.

21. Wang JN, Zhang L, Zheng F, Yang JY, Kong X, Guo LY, Chen L, Huang YZ, Wan Y, Chen SY. VEGF/SDF1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart. *Cardiovasc Reseach.* 2011;91:402-11.
22. Zhu Z, Chen AF. Inhibition of PKR impairs angiogenesis through a VEGF pathway. *Am J Physiol Endocrinol.* 2015;308(6):518-24.

*Матеріал надійшов  
до редакції 22.03.2019*