

# Сосудистый эндотелиальный фактор роста у больных артериальной гипертензией I степени



**В.Ф. Кубышкин, Т.А. Мангилёва, К.Д. Малый**

Крымский государственный медицинский университет  
имени С.И. Георгиевского, Симферополь

**Цель работы** – сравнение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимого рецептора первого типа сосудистого эндотелиального фактора роста (sVEGFR1) и плацентарного фактора роста (PlGF) в плазме крови, а также исследование генетического полиморфизма VEGF у больных эссенциальной артериальной гипертензией I и II стадии с повышением артериального давления I степени и у обследованных без повышения артериального давления для выявления возможных причин изменения уровня VEGF при артериальной гипертензии и его взаимосвязи с повышением артериального давления.

**Материалы и методы.** Обследовано 79 больных артериальной гипертензией I степени, 54 пациента с оптимальным или нормальным артериальным давлением вошли в группу контроля. Группы не отличались по возрасту и полу. Уровни VEGF, sVEGFR1 и PlGF в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа. Полиморфизм единичного нуклеотида гена VEGF –634 G/C и –2578 C/A исследовали с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты и обсуждение.** Средняя концентрация свободного VEGF в плазме крови больных артериальной гипертензией I степени ( $312,8 \text{ пг/мл} \pm 25,6 \text{ пг/мл}$ ) была значительно выше ( $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе ( $206,1 \text{ пг/мл} \pm 18,6 \text{ пг/мл}$ ). Не выявлено различий средних концентраций sVEGFR1 и PlGF в плазме у обследованных основной и контрольной групп. Также не обнаружено существенных межгрупповых отличий частот выявления аллелей –634 G/C и –2578 C/A и генотипов –634 GG, GC, CC и –2578 CC, CA, AA в промоторной области гена VEGF. Концентрация VEGF у пациентов с повышенным артериальным давлением была выше при генотипе –634 GG, чем –634 GA ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Повышение содержания VEGF в плазме крови характерно для больных артериальной гипертензией I степени. Оно не связано с изменением концентрации sVEGFR1, PlGF и частотой выявления аллелей и аллельных сочетаний –634 G/C и –2578 C/A гена VEGF. Наиболее вероятно, рост экспрессии VEGF при артериальной гипертензии I степени отражает реакцию организма на повышение артериального давления, которая более выражена у пациентов с генотипом –634 GG, чем –634 GC.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сосудистый эндотелиальный фактор роста, растворимый рецептор первого типа сосудистого эндотелиального фактора роста, плацентарный фактор роста, полиморфизм гена сосудистого эндотелиального фактора роста.

Основным цитокином, стимулирующим ангиогенез [3], является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF – vascular endothelial growth factor), влияющий на пролиферацию, а также проницаемость и выживание эндотелия и NO-индуцированную вазодилатацию [9]. VEGF, воз-

действуя на образование, стабильность и тонус микрососудов, может принимать участие в регуляции артериального давления (АД).

Семейство VEGF состоит из пяти родственных белков: сосудистых эндотелиальных факторов роста А, В, С и D (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) и плацентарного фактора роста (PlGF). Лучшее всего изучен и функционально наиболее значим основной проангиогенный фактор VEGF-A, в литературе часто именуемый VEGF [22]. Он, в свою очередь, представлен рядом изоформ, возникающих вследствие альтернативного сплайсинга –

Статья надійшла до редакції 25 жовтня 2012 р.

Мангільова Тетяна Олександрівна, к. мед. н., доцент кафедри 97505, Сімферопольський район, смт Мирне-1, вул. Курганна, 6  
Тел. (652) 31-62-33. E-mail: elnego@mail.ru

VEGV121, VEGV145, VEGV165, VEGV183, VEGV189, VEGV206 (число — длина полипептидной цепи) [18]. Концентрация и активность VEGF-B в крови и тканях значительно ниже, чем VEGF-A, он влияет на рост и формирование новых сосудов у взрослых только в условиях патологии. VEGF-C и VEGF-D преимущественно воздействуют на лимфогенез [3]. Эндотелиальные сосудистые факторы роста могут циркулировать в сосудистом русле как в свободном состоянии, так и в комплексе с растворимым рецептором.

Функция эндотелиальных факторов роста опосредуется взаимодействием с тремя типами клеточных рецепторов — VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3. Для реализации эффектов VEGF-A (далее VEGF) необходимо его взаимодействие с VEGFR2, приводящее к фосфорилированию последнего и запуску каскада внутриклеточных реакций [8]. VEGFR3 участвует в лимфогенезе. Роль связанного с мембраной VEGFR1 неоднозначна, более изучена его растворимая форма — sVEGFR1, способна соединяться с VEGF в сосудистом русле, препятствуя взаимодействию последнего с VEGFR2 и развитию эффектов [13].

Еще один член семейства VEGF — PlGF — имеет более высокое сродство к VEGFR1 и его растворимой форме, чем VEGF. Он способен вытеснять VEGF из связи с sVEGFR1, увеличивая концентрацию свободного VEGF и возможность его взаимодействия с VEGFR2, что ведет к стимуляции ангиогенеза, сосудистой проницаемости и вазодилатации. Снижение синтеза PlGF наряду с повышением содержания sVEGFR1 может вести к развитию артериальной гипертензии (АГ), как это наблюдается у беременных с преэклампсией [2].

Медикаментозная блокада сигналов VEGF в большинстве случаев сопровождается повышением АД [14], что предполагает сниженную экспрессию VEGF у больных АГ. Однако и у животных с экспериментально индуцированной АГ, и в клинических исследованиях у пациентов с повышенным АД выявлено парадоксальное увеличение уровня VEGF, коррелирующее с величиной АД и шкалой сердечно-сосудистого риска, сочетающееся с разнонаправленными изменениями концентрации sVEGFR1 в плазме крови [18].

В основе повышения экспрессии VEGF у больных АГ могут лежать различные причины, в том числе генетическая предрасположенность. Ген VEGF-A высоко полиморфен [20], и ряд мутаций его промоторной области, в том числе -634 G/C и -2578 C/A, способен влиять на степень экспрессии VEGF [4, 17].

**Цель работы** — сравнение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), растворимого рецептора первого типа сосудистого эндотелиального фактора роста (sVEGFR1) и плацентарного фактора роста (PlGF) в плазме крови,

а также исследование генетического полиморфизма VEGF у больных эссенциальной артериальной гипертензией I и II стадии с повышением артериального давления I степени и у обследованных без повышения артериального давления для выявления возможных причин изменения уровня VEGF при артериальной гипертензии и его взаимосвязи с повышением артериального давления.

## Материалы и методы

В исследование включен 71 человек: 41 пациент с эссенциальной АГ I и II стадий и с повышением АД I степени и 30 с оптимальным или нормальным АД (группа контроля), у которых определяли концентрацию PlGF, sVEGFR1 и генетический полиморфизм VEGF (у 23 для полиморфизма).

У больных устанавливали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Quetelet:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2.$$

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD:

$$\text{СКФ} = 32788 \cdot [\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}]^{-1.154} \cdot \text{возраст} - 0,203 \cdot 0,742 \text{ (для женщин)}.$$

Уровень свободных VEGF, sVEGFR1 и PlGF исследовали в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа (capture/sandwich immunoassays) на аппарате Stat Fax 2100 (США). Концентрацию VEGF и sVEGFR1 измеряли с помощью тест-систем eBioscience (Австрия), а PlGF — тест-системы компании DRG Diagnostics (США).

Для исследования полиморфизма гена VEGF использовали ДНК, выделенную из 1,0 мл цельной цитратной крови фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидный полиморфизм выявляли с помощью полимеразной цепной реакции с использованием праймеров и двух гидролизуемых TaqMan зондов методом аллельной дискриминации на регистрирующем амплификаторе ДТ-322 в объеме 25 мкл наборами фирмы «Синтол» (Россия). Использовали следующие праймеры:

-2578 forward 5' TCAGTCCATGCCTCCACAGA 3'  
 -2578 reverse 5' GGAACAAAGTTGGGGCTCTGA 3'  
 -2578 A probe R6G-TATCCACCCAGATCtTGCCA  
 GGGTC-TAMRA

-2578 C probe FAM-CCACCCAGATCgTGCCAGG  
 GT-TAMRA

-634 forward 5' TCCAGAGAGAAGTCGAGGAA-  
 GAGA 3'

-634 reverse 5'CCCCAAAAGCAGGTCACTCA 3'  
 -634 C probe R6G-TGCCCCTGTcGCTTTTCGCTG-  
 TAMRA

-634 G probe FAM-TTGCCCCTGTcCCTTTTCGCTG-  
 TAMRA

В исследование не включали больных с симптоматической АГ; пациентов с осложненным течением гипертонической болезни, в том числе перенес-

ших инсульт, транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, коронарную ревазуляризацию; больных сахарным диабетом; пациентов с заболеванием периферических артерий; выраженной ретинопатией; нарушениями ритма и проводимости, в том числе с частой наджелудочковой или желудочковой экстрасистолией, а также с сердечной недостаточностью выше второго функционального класса, по классификации NYHA.

Для статистического анализа результатов применяли программу Statistica. Сравнение средних величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением и непараметрического критерия Манна—Уитни — при распределении, отличном от нормального. Гипотезу соответствия данных нормальному закону распределения проверяли с помощью критерия  $\chi^2$  по методу Пирсона. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Результаты считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Влияние на уровень VEGF комбинации категориальных факторов оценивали с помощью регрессионного анализа.

Частоты генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди—Вайнберга по критерию  $\chi^2$ , сравнивая частоты локусов и аллельных пар локусов с расчетными. Различия частот пар локусов также сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$ , отвергая нулевую гипотезу при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Средний уровень офисного систолического АД в основной группе составил  $(151,4 \pm 2,5)$  мм рт. ст., в контрольной —  $(120,8 \pm 2,2)$  мм рт. ст.; диастолического АД —  $(93,1 \pm 1,1)$  и  $(78,2 \pm 1,1)$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$  в обоих случаях; табл. 1).

Группы не отличались по возрасту и полу ( $p > 0,05$ ). Отсутствовали межгрупповые различия относительно количества курящих и частоты выявления стенокардии напряжения, тогда как АГ у ближайших родственников, преимущественно по женской линии (69 %), значительно чаще наблюдали в основной группе, чем контрольной ( $p < 0,001$ ).

ИМТ у больных АГ был больше, чем у нормотензивных ( $p < 0,001$ ; см. табл. 1), причем ожирение III степени выявлено у 4 больных основной группы, II — у 12, I степени — у 34 пациентов, избыточная масса тела — у 25. В контрольной группе ожирение II степени регистрировали у 2 человек, I — у 4, избыточную массу тела — у 20. Не отмечено межгрупповых различий относительно концентрации креатинина в плазме крови и СКФ ( $p > 0,05$ ; см. табл. 1).

Средняя концентрация свободного VEGF в плазме крови больных АГ I степени составила  $(312,8 \pm 25,6)$  пг/мл и была значительно выше

Т а б л и ц а 1

### Клиническая характеристика пациентов с эссенциальной АГ и лиц группы контроля

| Показатель                            | АГ (n = 41)       | Контроль (n = 30) |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Средний возраст, годы                 | $52,8 \pm 1,2$    | $50,3 \pm 0,9$    |
| Офисное систолическое АД, мм рт. ст.  | $151,4 \pm 2,5^*$ | $120,8 \pm 2,2$   |
| Офисное диастолическое АД, мм рт. ст. | $93,1 \pm 1,1^*$  | $78,2 \pm 1,1$    |
| Количество мужчин                     | 18 (43,9 %)       | 11 (36,7 %)       |
| Количество курящих                    | 6 (14,6 %)        | 4 (13,3 %)        |
| АГ у родственников                    | 34 (82,9 %)*      | 13 (43,3 %)       |
| Стенокардия напряжения I—III ФК       | 16 (39,1 %)       | 11 (36,7 %)       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                | $30,9 \pm 0,7^*$  | $25,7 \pm 0,6$    |
| Креатинин, мкмоль/л                   | $85,5 \pm 3,1$    | $78,4 \pm 2,6$    |

\* Различия показателей относительно контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

( $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе —  $(206,1 \pm 18,6)$  пг/мл. Содержание sVEGFR1 в плазме не отличалось у обследованных основной и контрольной групп, составив  $(8,3 \pm 5,9)$  и  $(30,5 \pm 17,0)$  пг/мл соответственно, хотя отмечали существенные его индивидуальные колебания. Также не выявлено межгрупповых различий концентрации PlGF, которая составила  $(40,1 \pm 5,2)$  пг/мл у больных с повышенным и  $(47,2 \pm 9,4)$  пг/мл — с нормальным АД (рисунок).

В группе больных АГ методом пошагового линейного регрессионного анализа оценивали влияние возраста, пола, ИМТ, уровня систолического и

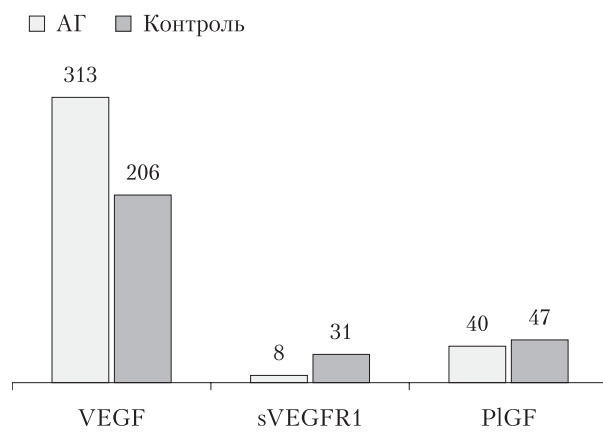


Рисунок. Уровни VEGF, sVEGFR1 и PlGF в плазме крови больных АГ I степени и обследованных без повышения АД, пг/мл

диастолического АД и СКФ на содержание VEGF в плазме крови. Единственным независимым фактором, влияющим на концентрацию VEGF у больных АГ I степени, оказалась СКФ ( $\beta = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Достоверного воздействия данных категориальных предикторов на содержание VEGF в плазме крови в контрольной группе не выявлено.

Частота выявления аллеля -2578 С промоторной области гена VEGF не отличалась у пациентов с АГ I степени (40 %) и в контрольной группе (48 %), также как и аллеля -2578 А - 60 и 52 % соответственно (табл. 2). Не отмечено различия в частоте встречаемости аллелей -634 G и -634 С у обследованных с повышенным и нормальным АД (по 74 и 26 % в обеих группах по каждому аллелю). Не выявлено и отличий в частоте встречаемости аллельных сочетаний -634 G/С и -2578 С/А в основной и контрольной группах (табл. 3).

Т а б л и ц а 2  
Частота аллельных вариантов промоторной области гена VEGF-A -634 и -2578 в основной и контрольной группах

| Аллель                | АГ        | Контроль  |
|-----------------------|-----------|-----------|
| Полиморфизм -634 G/C  |           |           |
| G                     | 61 (74 %) | 34 (74 %) |
| C                     | 21 (26 %) | 12 (26 %) |
| Полиморфизм -2578 C/A |           |           |
| C                     | 33 (40 %) | 22 (48 %) |
| A                     | 49 (60 %) | 24 (52 %) |

Т а б л и ц а 3  
Частота аллельных сочетаний промоторной области гена VEGF-A -634 и -2578 в основной и контрольной группах

| Аллельное сочетание   | АГ          |           | Контроль    |           |
|-----------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|
|                       | Фактическая | Ожидаемая | Фактическая | Ожидаемая |
| Полиморфизм -634 G/C  |             |           |             |           |
| GG                    | 22 (54 %)   | 55 %      | 11 (48 %)   | 55 %      |
| GC                    | 17 (41 %)   | 38 %      | 12 (52 %)   | 38 %      |
| CC                    | 2 (5 %)     | 7 %       | 0           | 7 %       |
| Полиморфизм -2578 C/A |             |           |             |           |
| CC                    | 3 (7 %)     | 16 %      | 3 (13 %)    | 23 %      |
| CA                    | 27 (66 %)   | 48 %      | 16 (70 %)   | 50 %      |
| AA                    | 11 (27 %)   | 36 %      | 4 (17 %)    | 27 %      |

Частота выявления различных аллельных сочетаний не позволяла говорить о нарушении случайного распределения согласно с законом Харди - Вайнберга.

Генотип -634 СС обнаружен только у двух больных основной группы, поэтому выявить его влияние на уровень секреции VEGF не представлялось возможным. У больных АГ I степени и генотипом -634 GG средняя концентрация VEGF составила  $(306,9 \pm 42,1)$  пг/мл и была выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с генотипом -634 GC ( $173,4$  пг/мл  $\pm 61,2$  пг/мл). У обследованных без повышения АД при генотипе -634 GG содержание VEGF в плазме соответствовало  $(215,2 \pm 49,7)$  пг/мл и  $(144,7 \pm 33,2)$  пг/мл - при генотипе -634 GC ( $p > 0,05$ ). Генотип -2678 С/А не влиял на уровень экспрессии VEGF как у гипер-, так и у нормотензивных пациентов.

Повышение содержания VEGF в плазме крови, отмеченное в нашем исследовании и, по всей видимости, характерное для больных АГ [5, 11], на первый взгляд, представляется парадоксальным, так как VEGF стимулирует NO-зависимую вазодилатацию [21], рост и увеличение плотности микрососудов, а значит, и снижение АД. Основными известными причинами отсутствия эффектов VEGF при увеличении его концентрации являются повышение экспрессии sVEGFR1, снижение образования VEGFR2 и PlGF. Рост концентрации свободного VEGF в плазме также может происходить в ответ на ишемию тканей, повышение механического растяжения клеток и (или) увеличение образования ангиотензина II, возникающие при увеличении АД. Генетически обусловленное увеличение синтеза VEGF и уменьшение его элиминации почками [12], в свою очередь, могут вести к повышению содержания цитокина в крови и тканях.

В нашем исследовании концентрация как sVEGFR1, так и PlGF у больных АГ I степени не отличалась от таковой в группе контроля, что ставит под сомнение их существенное влияние на уровень свободного VEGF и развитие его эффектов. Хотя увеличение СКФ у больных АГ было связано с ростом содержания VEGF в плазме, средняя СКФ не отличалась у пациентов основной и контрольной групп. Следовательно, более высокую концентрацию VEGF у больных АГ I степени нельзя объяснить изменением СКФ.

Поскольку повышение содержания ангиотензина II и механического растяжения клеток эндотелия и почечной паренхимы при АГ способствуют увеличению синтеза VEGF [6, 7], возрастание концентрации свободного VEGF у больных с повышенным АД можно связать с активизацией патогенетических механизмов, лежащих в основе развития АГ. Тем более что АГ сопровождается эндотелиальной дисфункцией в результате нейтрализации NO реактивными формами кислорода

[1], которая ассоциируется с увеличением концентрации VEGF, стимулирующего компенсаторное повышение синтеза NO и простаглицина, индуцирующих вазодилатацию и снижение АД [6, 10]. Таким образом, возросшее содержание VEGF у пациентов с АГ, наиболее вероятно, является компенсаторной реакцией, направленной на нормализацию гемодинамики.

Еще одним возможным механизмом повышения концентрации VEGF в плазме крови у больных АГ может быть наследственная предрасположенность к усиленному синтезу белка VEGF. Мы не выявили аллелей или аллельных сочетаний –2578 С/А и –634 G/С гена VEGF, специфичных для пациентов с повышенным АД. Однако у больных АГ I степени при генотипе –634 GG средняя концентрация VEGF в плазме превышала таковую у пациентов с повышенным АД и генотипом –634 GC. В контрольной группе подобных различий не отмечено.

По данным литературы, полиморфизм –634 G/С промоторной области гена VEGF влияет на уровень экспрессии лиганда и выраженность индуцированной сунитинибом (блокатором VEGF) АГ [4, 17]. Активизация –634 G/С увеличивает продукцию крупных, плохо растворимых изоформ VEGF [16], в значительном количестве связываю-

щихся с гепарансульфатпротеогликаном межклеточного матрикса [19]. Возможно, увеличение давления крови на стенку сосуда и рост напряжения сдвига, характерные для АГ, способствуют более слабому взаимодействию крупных изоформ VEGF с гепарансульфатпротеогликаном, что ведет к повышению концентрации VEGF в плазме крови преимущественно у пациентов с генотипом –634 GG.

## Выводы

У больных с артериальной гипертензией I степени отмечают более высокое содержание свободного VEGF в плазме крови по сравнению с лицами с оптимальным или нормальным артериальным давлением, которое сочетается с отсутствием межгрупповых различий концентрации sVEGFR1, PlGF и генетического полиморфизма –634 G/С и –2578 С/А области промотора гена VEGF.

Для пациентов с артериальной гипертензией I степени с генотипом –634 GG характерна более высокая концентрация VEGF, чем для больных артериальной гипертензией I степени с генотипом –634 GC, что, вероятно, является ответной реакцией организма на изменения гемодинамики, связанные с ростом артериального давления.

## Литература

- Cardillo C., Panza J.A. Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension // *Vasc. Med.*— 1998.— Vol. 3.— P. 138–144.
- De Falko S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity // *Exp. Mol. Med.*— 2012.— Vol. 44.— P. 1–9.
- Dvorak H.F. Vascular permeability factor / Vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // *J. Clin. Oncol.*— 2002.— Vol. 20.— P. 4368–4380.
- Etienne-Grimaldi M.C., Formento P., Degeorges A. et al. Prospective analysis of the impact of VEGF-A gene polymorphisms on the pharmacodynamics of bevacizumab-based therapy in metastatic breast cancer patients // *Br. J. Clin. Pharm.*— 2011.— Vol. 71.— P. 921–928.
- Felmeden D.C., Spencer C.G.C., Belgore F.M. et al. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management // *Am. J. Hypertens.*— 2003.— Vol. 16.— P. 11–20.
- Foster R.R. The importance of cellular VEGF bioactivity in the development of the glomerular diseases // *Nephron. Exp. Nephrol.*— 2009.— Vol. 113.— P. 8–15.
- Gruden G., Thomas S., Burt D. et al. Interaction of angiotensin II and mechanical stretch on vascular endothelial growth factor production by human mesangial cells // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 1999.— Vol. 10.— P. 730–737.
- Kerbel R.S. Tumor angiogenesis // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 2039–2049.
- Maharaj A.S.L., D'Amore P.A. Roles for VEGF in adult // *Microvasc. Res.*— 2007.— Vol. 74.— P. 100–113.
- Murohara T., Horowitz J.R., Silver M. et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin // *Circulation.*— 1998.— Vol. 97.— P. 99–107.
- Nadar S.K., Blann A., Beevers D.G. et al. Abnormal angiopoietins 1&2 angiopoietin receptor Tie-2 and vascular endothelial growth factor levels in hypertension: relationship to target organs damage (a sub-study to ASCOT) // *J. Int. Med.*— 2005.— Vol. 258.— P. 336–343.
- Prewitt R.L., Chen I.I., Dowell R.F. Microvascular alterations in the one-kidney, one-clip renal hypertensive rat // *Am. J. Physiol.*— 1984.— Vol. 246.— P. H728–H732.
- Rahimi N. VEGFR-1 and VEGFR-2: two non-identical twins with a unique physiognomy // *Front Biosci.*— 2006.— Vol. 11.— P. 818–829.
- Robinson E.S., Khankin E.V., Karumanchi S.A. et al. Hypertension induced by VEGF signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker // *Semin. Nephrol.*— 2010.— Vol. 30.— P. 591–601.
- Sane D.C., Lauren A., Brosnihan K.B. Angiogenic growth factors and hypertension // *Angiogenesis.*— 2004.— Vol. 7.— P. 193–201.
- Schneider B.P., Radovich M., Miller K.D. The role of vascular endothelial growth factor genetic variability in cancer // *Clin. Cancer Res.*— 2009.— Vol. 15.— P. 5297–5301.
- Schneider B.P., Wang M., Radovich M. et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 26.— P. 4672–4678.
- Wu F.T., Stefanini M.O., Mac Gabhann F. et al. A systemic biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role & therapeutic use // *J. Cell. Mol. Med.*— 2010.— Vol. 14.— P. 528–552.
- Xu D., Fuster M.M., Lawrence R. et al. Heparan sulfate regulates VEGF165- and VEGF121-mediated vascular hyperpermeability // *J. Biol. Chem.*— 2011.— Vol. 286.— P. 737–745.
- Yang X., Deng Y., Gu H. et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type II diabetes // *Mol. Vis.*— 2011.— Vol. 17.— P. 3088–3096.
- Yang R., Ogasavara A.K., Zioniches T.F. et al. Exaggerated hypotensive effect of vascular endothelial growth factor in spontaneously hypertensive rat // *Hypertension.*— 2002.— Vol. 39.— P. 815–820.
- Yen Ph., Finley S.D., Engel-Stefanini M.O. et al. A two-compartment model of VEGF distribution in the mouse // *PLoS One.*— 2011.— Vol. 6.— e27514.

## Судинний ендотеліальний фактор росту у хворих на артеріальну гіпертензію I ступеня

**В.Ф. Кубишкін, Т.О. Мангільова, К.Д. Малий**

**Мета роботи** — порівняння концентрацій судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), розчинного рецептора першого типу судинного ендотеліального фактора росту (sVEGFR1) і плацентарного фактора росту (PIGF) у плазмі крові, а також генетичного поліморфізму VEGF у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I та II стадії з підвищенням артеріального тиску I ступеня й обстежених без підвищення артеріального тиску для виявлення можливих причин зміни рівня VEGF і його взаємозв'язку з підвищенням артеріального тиску.

**Матеріали і методи.** Обстежено 79 хворих на артеріальну гіпертензію I ступеня, 54 пацієнти з оптимальним або нормальним артеріальним тиском увійшли до групи контролю. Групи не відрізнялися за віком і статтю. Рівні VEGF, sVEGFR1 і PIGF у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу. Поліморфізм одиничного нуклеотиду гена VEGF –634 G/C і –2578 C/A досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати та обговорення.** Середня концентрація вільного VEGF у плазмі крові хворих на артеріальну гіпертензію I ступеня (312,8 пг/мл ± 25,6 пг/мл) була значно вищою ( $p < 0,01$ ), ніж у контрольній групі (206,1 пг/мл ± 18,6 пг/мл). Не виявлено різниці щодо середніх концентрацій sVEGFR1 і PIGF у плазмі обстежених основної та контрольної груп. Також не зауважено істотної міжгрупової різниці стосовно частот виявлення алелів –634 G/C і –2578 C/A і генотипів –634 GG, GC, CC і –2578 CC, CA, AA в промоторній ділянці гена VEGF. Концентрація VEGF у пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском була більшою за наявності генотипу –634 GG, ніж –634 GA ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Підвищення вмісту VEGF у плазмі крові є характерним для хворих на артеріальну гіпертензію I ступеня. Воно не пов'язане зі зміною концентрації sVEGFR1, PIGF і частотою виявлення алелів та аельних поєднань –634 G/C і –2578 C/A гена VEGF. Найімовірніше, що зростання експресії VEGF при артеріальній гіпертензії I ступеня відображає реакцію організму на підвищення артеріального тиску, яка виражена більшою мірою у пацієнтів із генотипом –634 GG, ніж –634 GC.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, судинний ендотеліальний фактор росту, розчинний рецептор першого типу судинного ендотеліального фактора росту, плацентарний фактор росту, поліморфізм гена судинного ендотеліального фактора росту.

## Vascular endothelial growth factor in patients with first grade arterial hypertension

**V.F. Kubyshkin, T.A. Mangiliova, K.D. Malyi**

**The purpose** – to compare the concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble receptor of the first type of vascular endothelial growth factor (sVEGFR1) and placental growth factor (PIGF) in blood plasma and genetic polymorphism of VEGF in patients with essential hypertension of I and II stages and increased blood pressure of I degree and in those without increased blood pressure to identify possible causes of changes in VEGF level and its relationship with increased blood pressure.

**Materials and methods.** The study involved 79 patients with first grade arterial hypertension and 54 patients with optimal or normal blood pressure which formed the control group. The groups were age and gender matched. VEGF, sVEGFR1 and PIGF in plasma were determined by enzyme immunoassay. Polymorphism of single nucleotide gene VEGF –634 G/C і –2578 C/A was studied with the use of polymerase chain reaction.

**Results and discussion.** The average concentration of the free VEGF in plasma of patients with first grade arterial hypertension (312.8 pg/ml ± 25.6 pg/ml) was significantly higher ( $p < 0.01$ ) than in the control group (206.1 pg/ml ± 18.6 pg/ml). There was no difference between average sVEGFR1 and PIGF plasma concentrations in the main and control groups. Also we did not find any intergroup differences between the frequencies of –634 G/C and –2578 C/A alleles and –634 GG, GC, CC and –2578 CC, CA, AA genotypes in the promoter region of VEGF gene. The concentration of VEGF in patients with high blood pressure was higher in the presence of genotype –634 GG than genotype –634 GA ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Increased content of VEGF in serum is characteristic of patients with first grade arterial hypertension. It is not associated with changes in concentration of sVEGFR1, PIGF and the frequency of detection of alleles and allele combinations of –634 G/C and –2578 C/A gene of VEGF. Most likely, the increase of VEGF expression in first grade arterial hypertension reflects the body's response to the increased blood pressure which is more expressed in patients with genotype –634 GG than in those with genotype –634 GC.

**Key words:** arterial hypertension, vascular endothelial growth factor, soluble receptor of the first type of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, vascular endothelial growth factor gene polymorphism.