

УДК 616.72-002.77-08:612.017.1

## Состояние васкуло-эндотелиального фактора роста при ревматоидном артрите

<sup>1</sup> Е.В. Феофанова, <sup>1</sup> Н.И. Коршунов, <sup>1</sup> Т.Г. Данилова, <sup>2</sup>Л.А. Цыганова, <sup>1</sup> М.В. Пачкунова

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», (150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5)

<sup>2</sup>ГБУ ЯО Ярославская областная клиническая больница (150062, Россия, Ярославль, ул. Яковлевская,7)

## The state of the vasculo-endothelial growth factor in rheumatoid arthritis

<sup>1</sup> E.V. Feofanova, <sup>1</sup> N.I. Korshunov, <sup>1</sup> T.G. Danilova, <sup>2</sup> L.A. Tsyganova, <sup>1</sup> M.V. Pachkunova

<sup>1</sup>State Educational Institution of Higher Professional Education "Yaroslavl State Medical Academy", (150000, Russia, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 5)

<sup>2</sup>Yaroslavl Regional Clinical Hospital (150062, Russia, Yaroslavl, Yakovlevskaya St., 7)

### Аннотация

Изучено состояние показателя васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФР) у больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от активности воспалительного процесса, клинической формы, рентгенологической стадии, длительности заболевания, а также его динамика под влиянием фармакотерапии. У больных РА отмечается увеличение уровня провоспалительного цитокина ВЭФР крови по сравнению с нормой. По мере нарастания степени активности заболевания зафиксировано повышение ВЭФР крови. В динамике через 3 мес. наряду с положительным клиническим эффектом у больных РА, под влиянием фармакотерапии преднизолоном в сочетании с метотрексатом и аторвастатином имеет место достоверное снижение уровня ВЭФР крови, в отличие от пациентов, в схему лечения которых не был включен аторвастатин. Включение в комплекс лечения аторвастатина оказывает более выраженный клинический эффект, так как аторвастатин обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектом. Для увеличения эффективности фармакотерапии рекомендуется включение аторвастатина в комплексную терапию РА.

### Ключевые слова

Ревматоидный артрит, фактор роста, статин.

### Summary

The state of the blood cytokine vasculo-endothelial growth factor (VEGF) was studied in patients with rheumatoid arthritis (RA), depending on the activity of the inflammatory process, clinical form, radiographic grade, duration of the disease, as well as the cytokine dynamics under the influence of drug therapy. In patients with RA the high levels of the proinflammatory cytokine VEGF in blood were registered, compared to the norm. As the degree of disease activity increased, the level of VEGF rose. In 3 months under the influence of drug therapy with prednisone in combination with methotrexate and atorvastatin in patients with RA along with a positive clinical effect, there was a significant decrease in VEGF, in contrast to patients who did not receive atorvastatin as a part of their therapy. Inclusion of atorvastatin in the combined treatment had a more pronounced clinical effect, as atorvastatin has an antiinflammatory, immunomodulatory effect. In order to increase the efficiency of pharmacotherapy it is recommended to include atorvastatin in the combined therapy of RA.

### Keywords

Rheumatoid arthritis, growth factor, a statin.

### Введение

Васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФР) играет важную роль во время заживления ран, эмбрионального развития, роста опре-

деленных опухолей [1, 2], а также в воспалительном ответе при некоторых заболеваниях, включая атеросклероз, сепсис и ревматоидный артрит (РА) [2, 3].

ВЭФР является мощным хемоаттрактантом для эндотелиальных клеток, а также стимулирует митоз эндотелия с последующим формированием трубчочно-подобных структур [4]. ВЭФР также действует как фактор выживания новообразованных сосудов и значительно увеличивает сосудистую проницаемость [2, 4, 5].

Семейство ВЭФР принадлежит к супергенному семейству тромбоцитарных факторов роста/ВЭФР [6]. Оно имеет по меньшей мере 5 членов, закодированных в геноме млекопитающих: ВЭФР-А, ВЭФР-В, ВЭФР-С, ВЭФР-D, плацентарный фактор роста (ПлФР) [6, 7]. Лиганды ВЭФР встречаются в разных вариантах, и все они представляют собой секретируемый гепаринсвязывающий гликопротеин, около 40 кДа [2, 5, 7], имеющий структуру гомодимера с 8 цистеиновыми остатками в мономерном пептиде [6]. ВЭФР и его рецепторы являются ключевыми регуляторами ангиогенеза в воспалительном синовии при РА [8].

ВЭФР продуцируется синовиоцитами, синовиальными фибробластами и синовиальными макрофагами в синовиальных тканях пациентов с РА [2, 9]. ВЭФР-позитивные клетки обнаруживаются в хондроцитах, в кровеносных сосудах и в несосудистых клетках сосудистых каналов и пространствах субхондральной кости [10].

Клетки способны секретировать ВЭФР при стимуляции ФРФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, ПГЕ<sub>2</sub>, ТФР- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , при связывании с лигандом CD40 [1, 2, 4, 5] а также в ответ на гипоксию [6].

Давно известно, что синовиальная жидкость больных РА гипоксична, ацидотична и имеет низкий уровень глюкозы и высокие уровни лактата. Это свидетельствует об анаэробном состоянии, что было подтверждено при измерении уровня кислорода в синовиальной оболочке. Микросреда гипоксии приводит к образованию повсеместно экспрессируемого гетеродимерного транскрипционного фактора ГИФ-1 (гипоксия-индуцируемый фактор-1), который регулирует экспрессию генов, позволяющих клеткам использовать анаэробный метаболизм для получения энергии для выживания, а также способствует ангиогенезу с целью получения кислорода. ГИФ связывается с главными элементами ДНК, отвечающими на гипоксию, которые ассоциируются с широким рядом целевых генов, таких как ВЭФР, эритропоэтин, и транспортер глюкозы-1, которые стимулируют ангиогенез, эритропоэз, клеточный рост и миграцию, и

переключение на гликолитический клеточный метаболизм. Таким образом, выработка ВЭФР находится под контролем ГИФ-1, и, частично, – под контролем ИЛ-8 [11].

Члены семейства ВЭФР по-разному взаимодействуют с тремя поверхностными клеточными рецепторами-тирозинкиназами (ВЭФРР-1-3), имеющими перекрывающийся паттерн, и корецепторами, такими как гепарансульфат, протеогликаны и нейропилины [1, 7].

Различные ВЭФРР обладают различными функциями; ВЭФРР-1 (Flt-1) вовлечен в рекрут клеток-предшественников гематопоэза и миграцию моноцитов, в то время как ВЭФРР-2 (KDR) и ВЭФРР-3 необходимы для функционирования эндотелиальных клеток, особенно во время ангиогенеза [7].

ВЭФРС и ВЭФР-D участвуют в лимфангиогенезе, взаимодействуя с ВЭФРР-3, экспрессируемым на лимфатическом эндотелии [1].

ПлФР обильно продуцируется фибробластоподобными синовиоцитами при воздействии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , что, в свою очередь, увеличивает продукцию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, и ВЭФР мононуклеарными клетками при РА [8]. Связывание ПлФР и ВЭФРР-1 ведет к усилению ВЭФР-управляемого ответа [8].

Главными подтипами ВЭФР-А у человека являются аминокислотные варианты 121, 165, и 189. ВЭФР-А165 является доминирующим подтипом среди белков ВЭФР-А по количеству и биологической активности [6]. ВЭФР-А165 оказывает свое биологическое действие путем связывания с его рецепторами: ВЭФРР-1 и ВЭФРР-2, которые экспрессированы в большинстве сосудистых эндотелиальных клеток, и корецептором NP-1 [2, 6, 12]. Все три подтипа рецепторов ВЭФР-А165 экспрессированы в синовии при РА [2].

ВЭФРР-1 имеет очень высокую аффинность к ВЭФР-А, тем не менее, его тирозин-киназная активность мала, приблизительно 10-кратно ниже, чем у ВЭФРР-2 [2, 6]. В результате, ВЭФРР-1 слабо стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток [6]. ВЭФРР-1 присутствует в воспалительных клетках, таких как макрофаги и моноциты [2, 6], и принимает критическое участие в их активации. Более того, было продемонстрировано, что мононуклеарные клетки синовиальной жидкости пациентов с РА имеют более выраженный ответ на стимуляцию ВЭФР-А165, чем мононуклеарные клетки периферической крови здоровых людей.

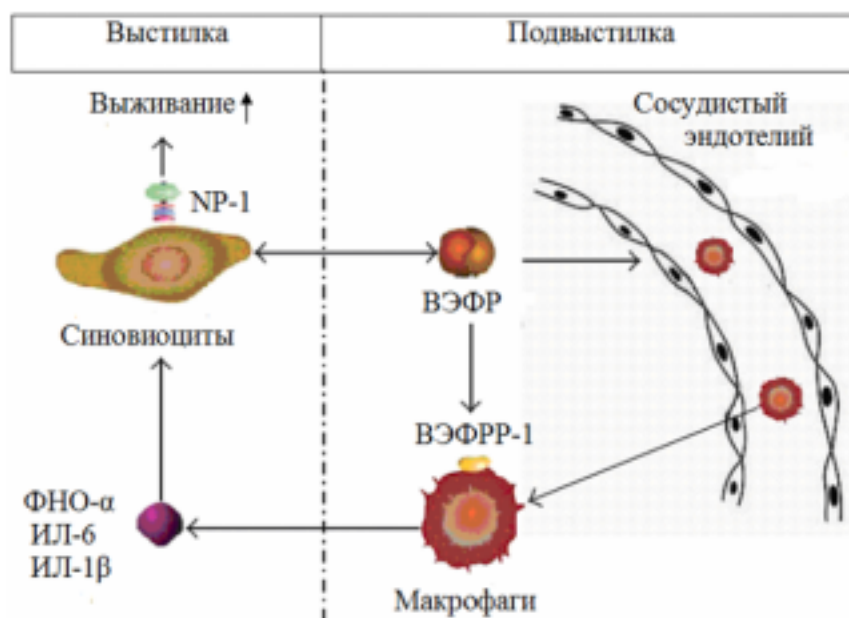
Кроме того, ВЭФРР-1 также способствует мобилизации миелоидных предшественников из костного мозга в кровь [2, 6].

Взаимодействие между ВЭФР-А и биоактивным ВЭФРР-2, по-видимому, играет важную роль в развитии сосудов во время эмбриогенеза и ангиогенеза у взрослых [1, 2, 5, 6]. ВЭФРР-2 проявляет мощную тирозин-киназную активность, хотя его способность связываться с ВЭФР-А слабее, чем у ВЭФРР-1. ВЭФРР-2 генерирует разнообразные ангиогенные сигналы, способствующие эндотелиальной пролиферации, клеточной миграции, морфогенезу, формированию трубочек [2, 6]. ВЭФРР-2 является основным медиатором пролиферации эндотелиальных клеток в ответ на ВЭФР-А165 [2].

ВЭФР-А165 умеренно связывается с нейропилином-1 (NP-1) и гепарином, который вносит свой вклад в градиент ВЭФР-А165, окружающий ВЭФР-А-экспрессирующие клетки. Этот градиент, как известно, важен для стимуляции

эндотелиальных клеток сосудов, а также для устойчивого ангиогенеза [6].

ВЭФР-А165 играет прямую провоспалительную роль в патогенезе РА [2]. При РА происходит следующее: ВЭФР-А165 активирует продукцию таких хемокинов, как MCP-1 и ИЛ-8 эндотелиальными клетками. Эти хемокины могут привлекать моноциты к эндотелиальным клеткам в синовиальных мембранах. Новопривлеченные макрофаги (моноклеарные клетки периферической крови), вместе с резидентными синовиоцитами, продуцируют ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 при связывании ВЭФР и ВЭФРР-1 или при клеточном контакте с активированными эндотелиальными клетками. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, в свою очередь, способствуют усилению способности макрофагов и синовиоцитов секретировать ВЭФР-А165, и стимулируют эндотелиальные клетки, которые индуцируют активацию макрофагов, медируемую клеточным контактом, что создает замкнутый круг воспаления (Рис. 1) [2, 6].



**Рис. 1.** ВЭФР, преимущественно продуцируемый синовиоцитами, стимулирует синтез цитокинов, привлекающих моноциты к эндотелиальным клеткам. Новопривлеченные макрофаги вырабатывают ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 при взаимодействии ВЭФР и ВЭФРР-1, либо при клеточном контакте с активированными эндотелиальными клетками. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 увеличивают способность макрофагов и синовиоцитов синтезировать ВЭФР, создавая замкнутый круг воспаления. В то же время, связывание ВЭФР и NP-1 предотвращает апоптоз ревматоидных синовиоцитов, что ведет к их гиперплазии. Синовиоциты секретируют больше ВЭФР-А165, что приводит к формированию положительной обратной связи, стимулирующей выживание синовиоцитов [2].

Уровень экспрессии ВЭФРР-1 хорошо коррелирует с СОЭ, маркером активности заболевания. Следовательно, ВЭФРР-1 отражает воспалительную активность РА. Хроническая воспалительная среда, которая генерируется высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, может увеличивать экспрессию ВЭФРР-1 на моноцитах при РА [2].

При связывании ВЭФР-А165 и ВЭФРР-2, происходит формирование стабильного комплекса с NP-1 [12]. NP-1 является корцептоном ВЭФР в эндотелиальных клетках, и регулирует ВЭФРР-2-зависимый ангиогенез. ВЭФР необходим для выживания ревматоидных синовиоцитов, а NP-1 является основным рецептором ВЭФР-А165 в синовиоцитах при РА. Таким образом, NP-1 играет важную роль в поддержании выживания синовиоцитов при РА. ВЭФР-А165 стимулирует синовиоциты при РА, что приводит к их гиперплазии. Более того, гиперпластичные синовиоциты в суставах при РА секретируют больше ВЭФР-А165, и, таким образом, формируют положительную обратную связь, которая способствует их выживанию (Рис. 1) [2].

Таким образом, существует несколько потенциальных механизмов, посредством которых действие ВЭФР может способствовать воспалению при РА. Во-первых, связывание ВЭФР-А165 и ВЭФРР-2 может вести к усилению ангиогенеза, что приводит к привлечению периферических лейкоцитов в воспаленный синовиальный, а также к удовлетворению потребности растущих синовиоцитов в кислороде и питательных веществах, необходимых для тканевого метаболизма. Во-вторых, ВЭФР-А165, при взаимодействии с ВЭФРР-1, может напрямую стимулировать продукцию цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, МСР-1, и ИЛ-8, необходимых для хронизации воспаления в суставах. В-третьих, связывание ВЭФР-А165 и NP-1 может препятствовать апоптозу синовиоцитов аутокринным и паракринным способом, то есть действовать как фактор выживания. Таким образом, развитие синовиального воспаления, гиперплазии и ангиогенеза в суставах пациентов с РА могут регулироваться одним ключевым фактором - ВЭФР. ВЭФР является важным связующим звеном между ангиогенезом и воспалительным процессом. ВЭФР-А165 может служить функциональным мостом между эндотелиальными клетками и макрофагами/синовиоцитами [2].

Все эти данные убедительно свидетельствуют о том, что ингибирование ангиогенного действия

ВЭФР, скорее всего, подавляет ревматоидное воспаление.

### Цель исследования

Изучить состояние показателя ВЭФР крови у больных РА в зависимости от активности воспалительного процесса, клинической формы, рентгенологической стадии, длительности заболевания, а также его динамику под влиянием фармакотерапии.

### Материал и методы исследования

Обследовано 38 женщин, больных РА в возрасте 54 (49; 62) лет. Группа сравнения составила 13 здоровых женщин. При постановке диагноза руководствовались критериями ACR 1987 г. Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 34 лет.

По степени активности больные РА были распределены следующим образом: I степень активности была зафиксирована у 6 (15,79 %) пациентов, II степень активности процесса - у 17 (44,74%) больных, III степень - у 15 (39,47%). Системные проявления РА были обнаружены у 21 больных (55,26%) в виде: амиотрофии - 10 (26,32%); ревматоидных узелков - 8 (21,05%); кожного васкулита - 5 (13,16%); анемии - 4 (10,53%); невропатии - 3 (7,89%); лимфаденопатии - 2 (5,26%); ксерофтальмии - 2 (5,26%); синдрома Рейно - 1 (2,63%). РА по типу полиартрита был выявлен у 38 пациентов (100%). У 4 (10,53%) больных зафиксирован ранний ревматоидный артрит с длительностью от 6 месяцев до 1 года. По рентгенологической стадии РА (по Штейнбрökerу) больные были распределены следующим образом: I и II стадии - 20 (52,63%), III и IV стадии - 18 (47,37%) больных. Серопозитивный вариант был выявлен у 29 пациентов (76,32%), серонегативный - у 9 (23,68%) пациентов. Больные с системными проявлениями составили в группе серопозитивных больных 58,62%. Функциональная недостаточность суставов при РА I степени составила 5 (13,16%), II степени - 24 (63,16%), III степени - 9 (23,68%) пациентов.

Объем исследования больных включал в себя анамнез, объективное исследование с помощью физических методов: суставной индекс Ричи, суставной счет, число воспаленных суставов, окружность проксимальных межфаланговых суставов, ВАШ, опросник здоровья HAQ. Для оценки активности заболевания использовался индекс активности болезни (Disease Activity Score - 4). Всем больным проводилось лабораторное и инструментальное исследова-

ние, включающее общий анализ крови и мочи, определение С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора, рентгенологическое исследование пораженных суставов. Больным в динамике через 3 месяца определяли уровень сывороточного цитокина (ВЭФР) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартного коммерческого набора реактивов “VEGF-ИФА-БЕСТ” (“ЗАО Вектор-Бест”, Новосибирск).

При статистической обработке материала использовались методы непараметрической статистики (критерий Вилкоксона, критерий знаков, критерий Манна-Уитни). Достоверным считалось различие при  $p < 0,05$ . Обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 10.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

У больных РА, по сравнению со здоровыми, отмечается достоверное увеличение провоспалительного ВЭФР ( $p < 0,01$ ).

По мере роста активности отмечается достоверное увеличение ВЭФР крови ( $p < 0,001$ ). При I степени уровень ВЭФР крови составлял 72, при II - 238, при III - 451 пг/мл (Табл. 1). Таким образом, отмечалось увеличение ВЭФР при III

степени в 6,2 раза по сравнению с I степенью активности воспалительного процесса. Можно предполагать, что чем выше активность, тем выше уровень цитокинового ответа и выраженнее ангиогенез и пролиферирующие изменения. Определение уровня ВЭФР может быть использовано как дополнительный показатель для определения активности воспалительного процесса.

При серопозитивном РА по сравнению с серонегативным имеется достоверное увеличение ВЭФР ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, обусловлено более тяжелым течением серопозитивных вариантов РА. Также, при наличии системных проявлений обнаруживается достоверное повышение ВЭФР ( $p < 0,05$ ).

Не выявлено достоверных изменений ВЭФР крови в зависимости от рентгенологической стадии (Табл. 1) и длительности заболевания.

Больные РА были рандомизированы на две репрезентативные группы. Больным I группы было проведено лечение: преднизолон в дозе 10-15 мг/сут., метотрексат в дозе 12,5 мг/нед., аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Пациенты II группы получали только преднизолон и метотрексат в аналогичных дозах. Больные были обследованы в динамике через 3 мес. (Табл. 2).

В I группе пациентов отмечалось достоверное уменьшение ВЭФР крови в 1,55 раза

**Таблица 1. Определение показателей ВЭФР крови у больных РА**

Контингент обследованных	ВЭФР пг/мл Ме (25%; 75%)
1. Здоровые n=17	135 (65; 258)
Больные РА2. I степень активности n=6	72 (69; 108)
p (2,1)	$p > 0,05$
p (2,3)	$p < 0,001$
3. II степень активности n=17	238 (152; 303)
p (3,1)	$p < 0,05$
p (3,4)	$p < 0,001$
4. III степень активности n=15	451 (352; 576)
p (4,1)	$p < 0,001$
p (4,2)	$p < 0,001$
5. Серопозитивные n= 29	324 (238; 451)
6. Серонегативные n= 9	151 (76; 204)
p (5,6)	$p < 0,05$
7. РА без системных проявлений n= 27	9,4 (6,2; 17,4)
p (7,8)	$p < 0,05$
8. РА с системными проявлениями n= 17	204 (108; 324)
9. I+II рентгенологические стадии n= 20	303,5 (163; 451)
p (9,10)	$p > 0,05$
10. III+IV рентгенологические стадии n= 18	272 (122; 407)

**Таблица 2. Динамика показателей ВЭФР крови у больных РА под влиянием фармакотерапии**

Контингент обследованных		ВЭФР пг/мл Ме (25%; 75%)
Больные РА	1. До лечения n=38р (1, 2)	299 (151; 432) $p<0,01$
	2. После лечения n=38	192,5 (123; 307)
Пациенты I группы	3. До лечения n=12р (3, 4)	331 (151,5; 440,5) $p<0,05$
	4. После лечения n=12	335,5 (214; 369)
Пациенты II группы	5. До лечения n=12р (5, 6)	313,5 (213,5; 424) $p>0,05$
	6. После лечения n=12	237,5 (189; 328)

( $p<0,01$ ), что связано с положительным клиническим эффектом и уменьшением воспалительной реакции под влиянием аторвастатина. Аторвастатин обладает противовоспалительным (в том числе антиангиогенным), иммуномодуляторным, антиатеросклеротическим эффектом. Во II группе больных РА достоверных изменений изучаемых показателей не выявлено ( $p>0,05$ ). В обеих группах после лечения не отмечалось нормализации изучаемых показателей по сравнению с контролем.

Определение уровня ВЭФР крови может быть использовано в качестве дополнительного критерия определения эффективности фармакотерапии.

### Выводы

У больных РА отмечается увеличение уровня провоспалительного цитокина ВЭФР крови по сравнению с нормой. По мере нарастания степени

активности заболевания зафиксировано повышение ВЭФР крови, что может быть использовано в качестве информативного критерия для оценки активности воспалительного процесса.

В динамике через 3 мес. наряду с положительным клиническим эффектом у больных РА первой группы под влиянием фармакотерапии преднизолоном в сочетании с метотрексатом и аторвастатином имеет место достоверное снижение уровня ВЭФР крови. Этот показатель может быть использованы для оценки эффективности фармакотерапии. Включение в комплекс лечения аторвастатина оказывает более выраженный клинический эффект, так как аторвастатин обладает противовоспалительным, антиангиогенным, иммуномодулирующим эффектом. Для увеличения эффективности фармакотерапии рекомендуется включение аторвастатина в комплексную терапию РА.

### Литература

1. Presta M., Andrijs G., Leali D., Dell'Era P., Ronca R. "Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis" *European Cytokine Network* 20.2 (2009): 39-50.
2. Yoo S.A., Kwok S.K., Kim W.U. "Proinflammatory Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Prospects for Therapeutic Intervention" *Mediators of Inflammation* 2008; (2008):129873.
3. Hao Q., Wang L., and Tang H. "Vascular Endothelial Growth Factor Induces Protein Kinase D-dependent Production of Proinflammatory Cytokines in Endothelial Cells" *AJP: Cell Physiology* 296.4 (2009): C821-827.
4. Pakneshan P., Birsner A.E., Adini I., Becker C.M., D'Amato R.J. "Differential Suppression of Vascular Permeability and Corneal Angiogenesis by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs" *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 49.9 (2008): 3909-13.
5. Hong, K.-H., Cho M.-L., Min S.-Y. et al. "Effect of Interleukin-4 on Vascular Endothelial Growth Factor Production in Rheumatoid Synovial Fibroblasts" *Clinical & Experimental Immunology* 147.3 (2007): 573-79.
6. Shibuya Masabumi "Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis" *BMB Reports* 30; 41.4 (2008): 278-86.
7. Grote K., Schytt H., Schieffer B. "Toll-Like Receptors in Angiogenesis" *The Scientific World Journal* 11, (2011): 981-991.
8. Kim K.J., Cho C.S., Kim W.U. "Role of placenta growth factor in cancer and inflammation" *Experimental & Molecular Medicine*. 44.1 (2012):10-9.
9. Moon S.J., Park M.K., Oh H.J., Lee S.Y., Kwok S.K., Cho M.L., Ju J.H., Park K.S., Kim H.Y., Park S.H. "Engagement of toll-like receptor 3 induces vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in human rheumatoid synovial fibroblasts" *Korean J Intern Med*. 25.4 (2010): 429-35.
10. Walsh D.A., McWilliams D.F., Turley M.J., Dixon M.R., Fransis R.E., Mapp P.I., Wilson D. "Angiogenesis and nerve

growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis". *Rheumatology (Oxford)*. 49.10 (2010):1852-61.

11. Westra J., Brouwer E., van Roosmalen I.A., Doornbos-van der Meer B., van Leeuwen M.A., Posthumus M.D., Kallenberg C.G. "Expression and regulation of HIF-1alpha in macrophages under inflammatory conditions; significant reduction of VEGF

by CaMKII inhibitor" *BioMed Central Musculoskeletal Disorders*. (2010) 11:61.

12. Kilari S., Remadevi I., Zhao B. et al. "Endothelial Cell-Specific Chemotaxis Receptor (ECSCR) enhances Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor-2/Kinase insert domain receptor (KDR) activation and promotes proteolysis of internalized KDR" *The Journal of Biological Chemistry*. (2013). [Epub ahead of print]

### Сведения об авторах:

Феофанова Е.В. - Аспирант кафедры терапии Института последипломного образования врачей. ГОУ ВПО «ЯГМА», г. Ярославль, 150000, ул. Революционная, д. 5. Тел.: 8(4852)24-72-34. e-mail: efeomd@gmail.com

Коршунов Н.И. - Заведующий кафедры терапии, профессор, д.м.н. Института последипломного образования врачей ГОУ ВПО «ЯГМА», г. Ярославль, 150062, ул. Яковлевская, д. 7. Тел.: 8(4852)24-14-17. e-mail: kni@okb.yar.ru

Данилова Т.Г. - Профессор, д.м.н., кафедры терапии Института последипломного образования врачей ГОУ ВПО «ЯГМА», г. Ярославль, 150062, ул. Яковлевская, д. 7. Тел. 8(4852)24-72-34. e-mail: andomiel86@mail.ru

Цыганова Л.А. - Заведующая иммунологической лабораторией ГБУ ЯО ЯОКБ, г. Ярославль, 150062, ул. Яковлевская, д. 7. Тел. 8(4852)58-92-34.

Пачкунова М.В. - Старший лаборант, к.м.н., кафедры терапии Института последипломного образования врачей ГОУ ВПО «ЯГМА», г. Ярославль, 150062, ул. Яковлевская, д. 7. Тел. 24-80-16. e-mail: marinapachkunova@mail.ru

Поступила 23.05.2013 г.