

І.М. Волошина

ПЛАЗМОВИЙ ВМІСТ ТКАНИННИХ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ

*Запорізький державний медичний університет
кафедра внутрішніх хвороб №2
(зав. – д. мед. н., проф. В.А. Візір)*

Ключевые слова: гіпертонічна хвороба, трансформуючий фактор росту- $\beta 1$, металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїназ I типу

Key words: hypertension, transforming growth factor- $\beta 1$, metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases type I

Резюме. Проведено определение плазменного содержания и взаимосвязь трансформирующего фактора роста- β_1 (ТФР- $\beta 1$), металопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металопротеиназ I типа (ТИМП-1) у 70 пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии. Для определения взаимосвязи между тканевыми биомаркерами, возрастом пациентов, уровнем АД и степенью поражения органов-мишеней (индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной интима-медиа сегмента обих сонных артерий, наличием атером) был проведен корреляционный анализ. Установлено, что плазменное содержание тканевых биомаркеров значительно повышено у больных ГБ по сравнению с нормотензивными лицами. При II стадии ГБ отмечено достоверное повышение уровней ТФР- $\beta 1$ и ТИМП-1, между которыми существует прямая корреляционная взаимосвязь. При III стадии ГБ у лиц, перенесших ишемический инсульт, в процессах ремоделирования сердца и сосудов наиболее активно участвуют ММП-9 и ТФР- $\beta 1$.

Summary. The estimation of the plasma content and relationship of transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase type I (TIMP-1) in 70 patients with essential hypertension (EH) stage II-III was done. Cross-correlation analysis was done with purpose to reveal the possible relationship between tissue biomarkers, age of patients, blood pressure and severity of target organ-damaging (index of left ventricle mass myocardium, carotid intima-media thickness, presence of atheromas). It was established that the plasma content of tissue biomarkers was significantly increased in all hypertensive patients compared with normotensive individuals. In hypertensive patients without stroke the levels of TGF- $\beta 1$ and TIMP-1 were significantly higher than in control group and a direct correlation between these biomarkers was observed. In hypertensive patients who had ischemic stroke in anamnesis in the process of heart and vessels remodeling MMP-9 and TGF- $\beta 1$ are involved the most actively

Невід'ємну складову прогресування гіпертонічної хвороби (ГХ) становить серцево-судинне ремоделювання [2, 11, 14]. Важливими патогенетичними механізмами, що лежать в основі ремоделювання, є порушення процесів, які регулюють обмін колагену в екстрацелюлярному матриксі. За останній час було проведено багато досліджень, в яких вивчалась роль різних тканинних біомаркерів та їх значення в безперервності процесів розпаду та синтезу міжклітинного матриксу. Основними представниками сімейства біомаркерів, які асоційовані з регуляцією гомеостазу екстрацелюлярного матриксу, є фактори росту, що впливають на процеси проліферації, диференціювання клітин та синтезу білка; матриксні металопротеїнази, які спричиняють деградацію колагену; тканинні інгібітори металопротеїназ, що пригнічують

активність металопротеїназ; проколагенові пептиди, асоційовані з безпосереднім обміном екстрацелюлярного колагену [14].

Трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) є мультифункціональним цитокином, який секретується більшістю клітин та здійснює комплексний вплив, діє як позитивний та негативний регулятор клітинної проліферації: стимулює ріст клітин мезенхімального походження, а на інший тип клітин діє як інгібітор росту, включно з епітеліальними та ендотеліальними клітинами [13, 15]. У випадку пошкодження будь-де ТФР- $\beta 1$ спричиняє репаративну дію, а у випадку ГХ – стимулює розвиток фіброзного процесу як наслідок надмірного навантаження на судинну стінку. В експерименті на моделі трансгенних мишей зі збільшеною експресією ТФР- $\beta 1$ спостерігалось значне збільшення маси міокарда.

Вміст колагену 1 типу був у 1,7 разу вище, ніж у контрольній групі. Активність інтерстиціальної колагенази у трансгенних мишей була зменшена на 91%, а експресія мРНК – на 75%. Рівні синтезу та експресії желатиназ металопротеїнази-2 та металопротеїнази-9 (ММП-9) в цих умовах не змінювались, а тканинний інгібітор металопротеїнази 1 типу (ТІМП-1) був підвищений у 2,5 разу. Таким чином, було показано, що ТФР- β 1 спричиняє фіброз міокарда [13]. У дослідженні Schultz J.E.J. та співавт. (2002) була показана наявність прямої кореляції ТФР- β 1 з артеріальним тиском (АТ) та висунуто думку про те, що цей цитокін безпосередньо сприяє вазопресорним ефектам ангіотензину II [15]. З цим, вочевидь, пов'язані дані клінічних спостережень про взаємозв'язок підвищених рівнів ТФР- β 1 з кардіоваскулярними та ренальними ушкодженнями у хворих на гіпертензію.

У комплексні процеси судинного ремоделювання при ГХ та інших патологічних станах також тісно залучені металопротеїнази-9 (ММП-9) та тканинний інгібітор металопротеїнази I типу (ТІМП-1), що підтверджується багатьма експериментальними та клінічними даними [10, 11].

Незважаючи на наявність фактичного матеріалу про роль вищезгаданих факторів у патогенетичних процесах при ГХ, дотепер актуальним залишається проведення подальшого визначення цих факторів при різних стадіях ГХ в рамках клінічних досліджень.

Мета роботи: визначити плазмовий вміст та взаємозв'язок трансформуючого фактору росту β 1, металопротеїнази-9 та тканинного інгібітору металопротеїнази I типу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II-III стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 70 пацієнтів (37 чоловіків, 33 жінки) з ГХ II стадії (33 пацієнта) і ГХ III стадії (37 хворих, що перенесли ішемічний інсульт), згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [2], у віці 41 – 65 років, середній вік $54 \pm 2,7$ року. Контрольну групу склали 18 практично здорових нормотензивних пацієнтів (11 чоловіків і 8 жінок) віком 37-57 років, середній вік $50 \pm 4,2$ року.

Критерії включення хворих до дослідження: встановлений діагноз ГХ II - III стадії, наявність перенесеного ішемічного інсульту давністю більше 1 року (у випадку ГХ III), вік хворих старше 18 років, синусовий ритм серця, згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність симптоматичних артеріальних гіпертензій, маніфестна серцева недостатність, цукровий діабет, гострий коронарний синдром в анамнезі дав-

ністю менше 6 місяців, фракція викиду лівого шлуночка $<45\%$, тяжка ниркова та печінкова недостатність.

Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження з визначенням клінічного АТ, дуплексна ехокардіографія для визначення структурно - функціональних змін серця та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), дуплексне сканування екстракраніальних артерій (ЕКА) для вимірювання товщини інтима - медіального сегмента (ТІМС) загальних сонних артерій і виявлення ймовірних атером.

Клінічна характеристика обстежених осіб представлена в таблиці 1. Рівні ТФР- β 1, ММП-9 і ТІМП-1 в плазмі крові визначали імуноферментним методом (ІФА) за допомогою лабораторних наборів R&D System (США) – для ММП-9, Invitrogen (США) – для ТІМП-1 на базі центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (керівник – проф. Абрамов А.В.) [3]. Зразки крові для ІФА брали з ліктьової вени, контралатеральної тій руці, де вимірювався АТ, вранці, натщесерце, до прийому медикаментів, у стані спокою. На момент проведення дослідження всі обстежені особи або не отримували постійної антигіпертензивної терапії, або вона була скасована за 48 годин до включення хворих у дослідження. Плазму відокремлювали методом центрифугування негайно після забору крові та заморожували при температурі -70° С до моменту проведення аналізу.

Отримані результати представляли у вигляді середньої (М), похибки середньої (m) або 95% довірчого інтервалу (ДІ). Внутрішньо- і міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою дво-вибіркового Т-тесту або χ^2 -тесту залежно від виду даних у межах програми StatPlus 2009. Для оцінки міри залежності між змінними даними визначали коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності між показниками при відхиленні нульової гіпотези і рівні значущості $p < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з клінічною характеристикою, групи обстежених осіб були співставлені між собою за віком, статтю та статистично не відрізнялись за частотою серцевих скорочень. Групи хворих на ГХ були співставлені між собою за тривалістю захворювання та ступенями тяжкості АГ. Проте хворі на ГХ III стадії, що перенесли ішемічний інсульт, мали вірогідно вищий рівень клінічного систолічного АТ, тенденцію до збільшення ІММЛШ та ТІМС ЗСА.

Клінічна характеристика обстежених осіб

Показники	Хворі на ГХ (n=70)		
	1	2	3
	контрольна група (n=18)	ГХ II стадії (n=33)	ГХ II стадії (n=37)
Вік, років	50 [37-57]	51 [41-63]	56 [42-67]
Стать, % жінок	44	54,5	40,5
Тривалість ГХ, років	NA	8,1 [4,5-10,7]	10,5 [6,1-12,6]
Тяжкість АГ, I/II/III, %	NA	39/36/24	32/40/27
Рівень АТ клінічного, мм рт. ст.			
САТ	123 [118-128]	153 [149-157]*	164 [159-169]*^
ДАД	77 [74-80]	93 [92-95]*	95 [93-98]
ЧСС, уд./хв.	75 [69-81]	80 [77-85]	79 [76-88]
ІММЛШ, г/м ²	107 [96-108]	122 [115-135]*	131 [127-138]*
ТІМС ЗСА, мм	0,75 [0,6-0,8]	1,0 [0,85-1,2]*	1,2 [1,1-1,3]*

Примітки: NA – не застосовується; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ТІМС ЗСА – товщина інтимо-медіального сегменту загальної сонної артерії; * - <0,05 порівняно з контрольною групою; ^ - <0,05 порівняно з показником у групі ГХ II стадії

При аналізі плазмового вмісту тканинних біомаркерів встановлено (табл.2), що при другій стадії ГХ рівні ТІМП-1 та ТФР-β1 були достовірно підвищеними порівняно з контрольною групою, а ММП-9 статистично не відрізнявся від аналогічного показника у нормотензивних осіб.

У хворих на ГХ III стадії вміст усіх трьох

показників, що визначались, був статистично вищий за аналогічні в контрольній групі. Рівні ММП-9 та ТІМП-1 вірогідно були вищі, ніж у хворих на ГХ II стадії. Таким чином, у пацієнтів з ГХ II та III стадії були виявлені односпрямовані результати по відношенню до ТІМП-1 та ТФР-β1.

Таблиця 2

Плазмовий вміст ТФР-β1, ММП-9 та ТІМП-1 у обстежених осіб

Показники	ГХ II стадії (n=33)		ГХ III стадії (n=37)		Контрольна група (n=18)	
	М	[95% ДІ]	М	[95% ДІ]	М	[95% ДІ]
ММП-9, нг/мл	72,1	[61,6- 82,7]	125,4*^	[93,3 - 157,6]	87,8	[52,8- 92,7]
ТІМП-1, нг/мл	264,4*	[239,08-289,8]	325,9*^	[294,9- 356,9]	204,9	[172,8- 237,1]
ТФР-β1, нг/мл	266,0*	[232,8- 299,3]	212,0*	[180,6- 243,3]	125,9	[73,5- 178,2]

Примітка: * - p<0,05 порівняно з показником в контрольній групі; ^-p<0,05 – порівняно з показником у групі ГХ II стадії

Для встановлення можливого взаємозв'язку між тканинними біомаркерами, віком хворих, рівнем АТ та ступенем ураження органів – мішеней був проведений кореляційний аналіз

(табл. 3). З наведених у табл.3 даних видно, що у всіх хворих на есенціальну гіпертензію тканинні біомаркери були тісно пов'язані між собою та з іншими параметрами, що визначались.

Взаємозв'язок між плазмовими маркерами тканинні біомаркери та клініко-морфологічними показниками в обстежених пацієнтів

	ГХ II стадії (n=33)		ГХ III стадії (n=37)		Контрольна група (n=18)	
	R	p	R	p	R	p
ММП-9 vs. ТІМП-1	0,39	0,02	0,31	0,04	0,07	0,70
ТІМП-1 vs. ТФР-β1	0,36	0,04	0,34	0,04	0,13	0,06
ТФР-β1 vs. ММП-9	0,25	0,04	0,02	0,80	0,29	0,22
ММП-9 vs. САТ	0,23	0,04	0,15	0,18	0,19	0,41
ММП-9 vs. ДАТ	0,18	0,08	0,24	0,19	0,12	0,52
ММП-9 vs. вік	0,24	0,04	0,33	0,04	0,18	0,09
ММП-9 vs. ТІМС ЗСА	0,22	0,06	0,42	0,02	0,15	0,47
ММП-9 vs. ІММЛШ	0,18	0,08	0,24	0,30	0,27	0,15
ТІМП-1 vs. САТ	0,17	0,23	0,15	0,09	-0,2	0,34
ТІМП-1 vs. ДАТ	0,21	0,13	0,29	0,08	0,17	0,23
ТІМП-1 vs. вік	0,16	0,07	-0,21	0,13	0,23	0,11
ТІМП-1 vs. ТІМС ЗСА	0,24	0,04	0,26	0,06	0,23	0,06
ТІМП-1 vs. ІММЛШ	0,25	0,04	0,33	0,02	0,28	0,05
ТФР-β1 vs. САТ	0,27	0,09	0,30	0,06	0,13	0,29
ТФР-β1 vs. ДАТ	0,14	0,23	0,32	0,02	0,26	0,08
ТФР-β1 vs. вік	0,22	0,08	0,09	0,21	0,03	0,12
ТФР-β1 vs. ТІМС ЗСА	0,27	0,07	0,24	0,04	-0,12	0,51
ТФР-β1 vs. ІММЛШ	0,31	0,03	0,34	0,04	0,18	0,07

Примітки: Vs. – «проти»; R – коефіцієнт кореляції Пірсона; P – рівень значущості; САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; статистично значущі результати виділені жирним шрифтом

У хворих на ГХ II стадії була виявлена пряма кореляція вмісту ММП-9 з рівнем ТІМП-1, ТФР-β1, систолічним АТ та віком. Плазмовий вміст ТІМП-1 у хворих на ГХ II стадії позитивно корелював зі ступенем ремоделювання загальних сонних артерій та ІММЛШ. У цій групі хворих був також встановлений статистично достовірний взаємозв'язок між збільшеним вмістом ТФР-β1 та ІММЛШ, тобто гіпертрофією лівого шлуночка.

У хворих на ГХ III стадії була встановлена статистично достовірною кореляція між активністю ММП-9, плазмовим рівнем ТІМП-1, а також взаємозв'язок між вмістом ферменту, віком хворих, товщиною інтимо-медіального сегмента загальної сонної артерії. Збільшення діастолічного АТ, товщини ІМС ЗСА та ІММЛШ позитивно корелювало з концентрацією ТФР-β1. У контрольній групі не було виявлено будь-якого значущого взаємозв'язку між параметрами.

Таким чином, отримані дані, вочевидь, свідчать про тканинні біомаркери в ремоделюванні серця і судин та в прогресуванні гіпертонічної хвороби, що простежується за збільшенням вмісту ММП-9 та ТІМП-9 залежно від стадії захворювання. Значно збільшена концентрація ТФР-β1 у гіпертензивних хворих порівняно з контрольною групою також є відображенням активації фібротичних процесів. Саме тому можливо припустити, що активація ТІМП-1 та ТФР-β1 ініціюють гіпертрофічні та гіперпластичні процеси при ГХ на другій стадії. Цей факт підтверджує наявність прямого корелятивного взаємозв'язку вказаних факторів зі зворотними змінами органів-мішеней – гіпертрофією лівого шлуночка та потовщенням інтимо-медіального сегмента загальних сонних артерій у хворих на ГХ. У раніше проведеному дослідженні був встановлений тісний взаємозв'язок між збільшенням рівня ТІМП-1 та наявністю гіпертрофії лівого

шлуночка у хворих з гіпертензією та ознаками хронічної серцевої недостатності [14].

Спираючись на встановлений факт, що плазмовий рівень ММП-9 позитивно корелював із систолічним АТ та віком хворих, можливо припустити, що вміст цього ферменту відображає процес вікових змін та пов'язану з ним ізольовану систолічну артеріальну гіпертензію. Дійсно, було показано, що при старінні збільшується співвідношення колаген/еластин за рахунок підвищеної деградації еластину та високої активності ендопептидаз, цистеїнових протеаз та металопротеїназ [9]. У ряді досліджень було показано, що рівні ММП-9, ММП-2 та активність еластази в сироватці крові були значно підвищені у хворих з ізольованою систолічною АГ, а також асоційовані з процесами судинної кальцифікації [9, 10]. Згідно з даними літератури, ММП-9, руйнуючи фібрилярні колагенові пептиди, одночасно спричиняє активацію «профібротичних» пептидів і протеїнів, а саме трансформуючого фактору росту- β , тим самим викликаючи в подальшому гіперпластичні процеси. Активність ММП-9 є нижчою, ніж, наприклад, ММП-2, тому у дослідженні не спостерігали статистичного збільшення рівня ММП-9 при ГХ II стадії порівняно з контрольною групою [9].

У хворих на ГХ III стадії, які в анамнезі мали інсульт, відбулись необоротні зміни в головному мозку – органі-мішені АГ. Зміни профілю тканинних біомаркерів відрізнялись від аналогічних у групі ГХ II стадії. По-перше, підвищений вміст усіх факторів при III стадії ГХ є відображенням прогресування хвороби. Встановлене нами в роботі збільшення вмісту ММП-9 може відображати порушення гематоенцефалічного бар'єру після мозкової катастрофи, що співпадає з даними нещодавніх досліджень [4]. По-друге, збільшений рівень ТФР- β 1, навіть через рік після ішемічного інсульту, відображає його нейропротективну репаративну дію, адже підвищена продукція цього фактору спостерігається при різноманітних мозкових ушкодженнях: інсульті, травмі, розсіяному склерозі та хворобі Альцгеймера. Усі ізоформи ТФР- β презентуються більшістю клітин головного мозку, тому при гос-

троду ушкодженні цей фактор здійснює нейропротективний загоюючий ефект [8]. При хронічних, довготривалих процесах, як у нашому спостереженні, підвищена активність ТФР- β 1 може лежати в основі розвитку фіброзу, який відбувається в масивних рубцевих гліальних змінах. В експериментальній моделі дорослих мишей хронічне підвищення ТФР- β 1 значно пригнічувало гіпокампальний нейрогенез [5, 12].

З таблиці 3 видно, що на третій стадії ГХ трансформуючий фактор росту- β 1 бере активну участь як у процесах ремоделювання серця, так і екстракраніальних судин. Цікавим виявився той факт, що на III стадії ГХ патогенетичним чинником змін загальних сонних артерій стала також ММП-9 на відміну від II стадії ГХ, коли був встановлений взаємозв'язок між ТІМС ЗСА та рівнем тканинного інгібітору металопротеїназ I типу. Подібні зміни є характерними для процесів судинного еластокальцинозу, коли спочатку на тлі високої активності еластаз, артерія дилатує, а потім активація ТФР- β 1 збільшує афінність еластину до кальцію, прискорюючи тим самим кальцифікацію судин, що показано в роботі [7]. Можливо, саме тому на третій стадії ГХ у осіб, що перенесли ішемічний інсульт, блокатори кальцієвих каналів залишаються одними з найбільш ефективних та патогенетично обґрунтованих груп антигіпертензивного лікування.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на гіпертонічну хворобу плазмовий вміст тканинних біомаркерів є значно вищим, ніж у нормотензивних осіб.
2. При другій стадії гіпертонічної хвороби спостерігається значне підвищення рівнів трансформуючого фактору росту- β 1 та тканинного інгібітору металопротеїназ I типу, між якими встановлений прямий корелятивний взаємозв'язок.
3. При третій стадії гіпертонічної хвороби у осіб, що перенесли ішемічний інсульт, у процесах ремоделювання серця та екстракраніальних судин найбільш активну участь беруть металопротеїназа-9 та трансформуючий фактор росту- β 1.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: Мед. информ. агенство, 2007. – 480с.
2. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посіб. до Національної програми профілактики

- і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
3. Хаитов Р. М. Иммунология / Р.М. Хаитов. –М. Медицина, 2000.- 432 с.
4. Blood-Brain Barrier Disruption in Humans Is Independently Associated With Increased Matrix Metal-

loproteinase-9 / T. L. Barr, L. L. Latour, K.-Y. Lee [et al.] // *Stroke*.-2010.-Vol. 41, N 3. – P.123-128.

5. Chronically increased transforming growth factor- β 1 strongly inhibits hippocampal neurogenesis in aged mice / M. S. Buckwalter, M. Yamane, B. S. Coleman [et al.] // *Am. J. Pathol.*-2006.-Vol.169, N 1. – P.154-164.

6. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases / D.M. Basalyga, D.T. Simionescu, W. Xiong [et al.] // *Circulation*. -2004.-Vol. 110.-P. 3480–3487.

7. Elastin-derived peptides and TGF- β 1 induce osteogenic responses in smooth muscle cells / A. Simionescu, K. Philips, Vyavahare [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 2005.-Vol. 334.-P. 524–532.

8. Endogenous transforming growth factor β 1 suppresses inflammation and promotes survival in adult CNS / M. Makwana, L.L. Jones, D. Cuthill [et al.] // *J. Neuroscience*.- 2007.-Vol. 27, N 42. – P.11201-11213.

9. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension / H.H. Dao, R. Essalihi, C. Bouvet [et al.] // *Cardiovasc. Res.*- 2005.-Vol. 66.-P. 307–317.

10. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic

hypertension and arterial stiffness / Yasmin, S.Wallace, C.M.McEniery [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 2005.-Vol.25.-P.372–378.

11. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension: relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy / F.L. Li-Saw-Hee, E. Edmunds, A.D. Blann [et al.] // *Int. J. Cardiol.*- 2000.-Vol.75.-P.43–47.

12. Moon L.D. Reduction in CNS scar formation without concomitant increase in axon regeneration following treatment of adult rat brain with a combination of antibodies to TGF β 1 and β 2 / L.D. Moon, J.W. Fawcett // *Eur. J. Neurosci.*- 2001.-Vol.14.-P.1667-1677.

13. Myocardial fibrosis in transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) transgenic mice is associated with inhibition of interstitial collagenase / U. Seeland, C. Haeuseler, R. Hinrichs [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.*- 2002.-Vol.32.-P.295–303.

14. Relations of Matrix Remodeling Biomarkers to Blood Pressure Progression and Incidence of Hypertension in the Community / R. Dhingra, M. Pencina, P. Schrader [et al.] // *Circulation*.-2009.-Vol. 119, N 8. – P. 1101-1107.

15. TGF- β 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II / J.E.J. Schultz, S.A.Witt, Glascock B.J. [et al.] // *J. Clin. Invest.*- 2002.-Vol.109.-P.787–796.

