

Система ангиогенеза в норме и при сахарном диабете

А.С. Северина, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Ангиогенез представляет собой сложный морфогенетический процесс, который играет ключевую роль в эмбриогенезе и является физиологическим процессом образования кровеносных капилляров из капиллярных отростков и их организации в сосудистую сеть.

Процесс ангиогенеза можно разделить на 2 основные фазы – фазу активации и фазу становления.

Фаза активации (рис. 1) характеризуется иницированием роста капилляров в ответ на ангиогенный стимул и состоит из следующих этапов: 1) стимуляция факторами роста (ФР) эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные сосуды; 2) дестабилизация предсуществующих сосудов в результате ретракции клеток адвентиции и перицитов; 3) локальная деградация базальной мембраны сосуда и близлежащего внеклеточного матрикса в результате секреции активированными эндотелиальными клетками протеолитических ферментов; 4) миграция эндотелия в интерстициальное пространство и пролиферация эндотелия с формированием нового сосуда.

Фаза становления (рис. 2) представляет собой структурную организацию мигрирующих эндотелиальных клеток в капилляроподобные структуры, формирование зрелых капилляров и инициацию кровеносного потока. Также в эту фазу происходит снижение мигра-

ции и пролиферативной активности эндотелия и восстановление базальной мембраны новообразованных кровеносных капилляров, что завершается интеграцией клеток соединительной ткани (перицитов, фибробластов и др.) в сосудистую стенку и организацией капилляров в сосудистую сеть.

Во взрослом организме в физиологических условиях процесс ангиогенеза находится под жестким контролем регуляторных систем организма, которые обеспечивают баланс между позитивными и негативными регуляторами ангиогенеза (см. таблицу).

| Стимуляторы и ингибиторы ангиогенеза | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Стимуляторы | Ингибиторы |
| Гипоксия | Растворимые рецепторы факторов роста |
| Ишемия | Стероидные гормоны |
| Механическое воздействие | Интерфероны α , β |
| Перегрузка объемом | Интерлейкин 12 |
| Хроническое воспаление | Компоненты внеклеточного матрикса |
| Факторы роста и другие цитокины | |
| Тироксин | |

Данный процесс в основном поддерживается на низком уровне или носит периодический и кратковременный характер [14, 35].

Нарушения ангиогенеза способствуют развитию ряда патологических состояний

Избыточный ангиогенез способствует развитию опухолей, диабетической ретинопатии, ревматоидного артрита.

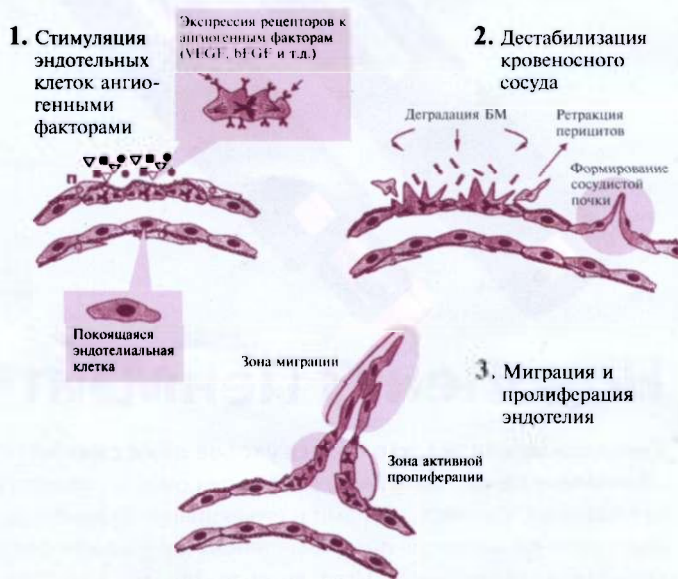


Рис. 1. Основные этапы физиологического ангиогенеза. Фаза активации эндотелия кровеносных сосудов. П – перициты. БМ – базальная мембрана.



Рис. 2. Основные этапы физиологического ангиогенеза. Фаза становления.

Недостаточный ангиогенез способствует развитию ИБС, окклюзионных заболеваний периферических сосудов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, отторжению трансплантированных органов и тканей.

Основными регуляторами ангиогенеза являются ростовые факторы (ФР), такие как фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста α (PDGF α), трансформирующий ростовой фактор β (TGF β), ангиопоэтины и др., основными активаторами которых является ряд механических и метаболических факторов, таких как растяжение или деформация, гипоксия и др.

Одним из основных ФР, стимулирующих ангиогенез, является VEGF. VEGF – важный регулятор физиологической и патологической неоваскуляризации. Он является специфическим митогеном для сосудистых эндотелиальных клеток артерий, вен и лимфатических сосудов, а также других клеток. Его действие заключается в стимуляции деградации внеклеточного матрикса, миграции клеток и образования сосудистых структур, регуляции проницаемости сосудов, индукции экспрессии сериновых протеаз – активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и повышении экспрессии металлопротеиназы – интерстициальной коллагеназы. В исследованиях *in vivo* было показано, что VEGF способствует выживанию сосудистых эндотелиальных клеток, индуцируя экспрессию антиапоптоидных белков Bcl-2 и A1 в эндотелиальных клетках. К другим его эффектам относятся способность стимулировать экспрессию сосудистых молекул адгезии, регулировать хемотаксис моноцитов, регулировать дифференцировку гемангиобластов, действовать на систему оксида азота и др.

Семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста представлено VEGF, плацентарным ФР, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. Все они являются димерными гликопротеинами, содержащими 8 цистеиновых остатков, так называемых кнопомотив. Рецепторсвязывающая часть представляет собой антипараллельный гомодимер, ковалентно связанный двумя дисульфидными мостиками.

Транскрипцию мРНК VEGF индуцирует ряд факторов роста и цитокинов, включая PDGF-BB, EGF (эпидермальный фактор роста), TNF- α (фактор некроза опухолей), TGF- β 1, интерлейкин 1 β . Тканевое напряжение кислорода регулирует уровень VEGF таким образом, что гипоксия быстро и обратимо повышает экспрессию VEGF путем повышения транскрипции и стабилизации мРНК VEGF.

На поверхности клеток существует 4 высокоаффинных рецептора VEGF Flt-1, Flk-1/KDR, flt-4 (тирозинкиназы) и нейропиллин, которые экспрессируются главным образом на поверхности активированных эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, а также на

стволовых кровяных клетках, макрофагах, моноцитах, мегакариоцитах, эндотелии лимфатических капилляров. Взаимодействие VEGF с рецептором Flk-1/KDR опосредует дифференцировку, пролиферацию и выживаемость эндотелиальных клеток, тогда как взаимодействие с Flt-1 ведет к стимуляции пролиферативной активности эндотелия и оказывает регулирующее действие в отношении межклеточных взаимодействий в процессе формирования кровеносных капилляров. Еще одним рецептором VEGF является нейропиллин-1, роль которого до настоящего времени до конца неясна.

VEGF играет важнейшую роль в эмбриональном ангиогенезе, определяя дифференцировку и пролиферацию эндотелия и гематопоэтических клеток, ремоделирование первичной капиллярной сети, организацию эндотелия. Участие VEGF в физиологическом ангиогенезе у взрослых включает женский репродуктивный цикл, заживление ран и др. [9, 11, 39].

Также показана важная роль VEGF в патологическом ангиогенезе. В норме у взрослых эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов являются митотически неактивными. Однако при воздействии таких условий, как ишемия, гипоксия, воспаление и др. происходит активация ростовых факторов, что вызывает деление и миграцию эндотелиальных клеток, способствуя образованию новых сосудов [16].

Наиболее подробно данный процесс изучен при опухолевом ангиогенезе, однако имеются данные о его участии в других патологических состояниях, в том числе в развитии сосудистых осложнений при сахарном диабете, который представляет собой патологическое состояние, при котором имеет место воздействие многих патологических факторов, в том числе и перечисленных в качестве стимуляторов ангиогенеза.

Система ангиогенеза при сахарном диабете

Субстратом развития основных причин смертности и инвалидизации больных СД – его сосудистых осложнений – является нарушение функций клеток эндотелия, которые первыми встречаются с гипергликемией. Формирование дисфункции эндотелия приводит к нарушению ряда его функций, которые в последнее время активно изучаются, ведется поиск новых возможных механизмов прогрессирования сосудистых осложнений и новых терапевтических подходов к их коррекции.

Так, в последнее время большой интерес исследователей вызывают процессы нарушения ангиогенеза, роль одного из его центральных регуляторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в развитии сосудистых осложнений СД. Основные исследования роли этого ФР в патогенезе сосудистых осложнений СД посвящены осложнению, при котором очевиден рост новых неполноценных сосудов, а именно, диабетической ретинопатии (ДР). Однако можно предположить,

что в патогенезе и других микрососудистых осложнений (а именно, диабетической нефропатии – ДН) и микрососудистых осложнений также могут участвовать факторы, способствующие нарушению ангиогенеза.

У больных СД типа 1 обнаружена достоверная корреляция уровня VEGF с наличием микрососудистых осложнений, причем этот показатель также коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена, что косвенно может свидетельствовать о выраженности дисфункции эндотелия [6]. В качестве механизма повышения уровня VEGF при СД был предложен следующий путь формирования сосудистой дисфункции со стимуляцией образования VEGF. Известно, что под воздействием гипергликемии имеют место различные нарушения, в частности, формирование окислительного стресса, активация различных протеинкиназ, особенно протеинкиназы С (ПКС) и каскада митогенактивированных протеинкиназ (МАРК), а именно, повышение гликемии вызывает нарушение баланса цитозольных коферментов вследствие ускоренного метаболизма глюкозы по сорбитоловому пути, вследствие чего повышается уровень NADH в цитозоле. Повышение NADH способствует образованию реактивных форм кислорода, что в свою очередь ведет к образованию необратимых конечных продуктов гликозилирования в клетках и индуцирует экспрессию ростовых факторов через активацию системы ПКС. Повышение уровня ФР, в частности, VEGF, способствует прогрессированию сосудистой дисфункции и является ее отражением [34].

Роль VEGF в развитии диабетической ретинопатии

Наибольшее число работ о роли VEGF в развитии сосудистых осложнений СД посвящено диабетической ретинопатии. Так, в обзоре [1] VEGF представлен как пусковой фактор развития пролиферативной ДР, а его концентрация отчетливо коррелирует с выраженностью ДР. В работе [7] на экспериментальной модели СД показано повышение экспрессии VEGF и его рецепторов в сетчатке в 2 раза. Также было выявлено повышение уровня VEGF при диабетическом отеке макулы [13]. Авторы предполагают, что данный факт в сочетании с повышением цитокинов (интерлейкин-6) способствует более выраженной проницаемости сосудов сетчатки и прогрессированию отека. Существует большое количество работ, подтверждающих эти данные, хотя имеются и обратные результаты [32].

Многими авторами предложены механизмы прогрессирования ДР под действием повышенного уровня VEGF. Так, в экспериментальной работе [33] *in vitro* и *in vivo* было показано, что под воздействием гипоксии в глиальных клетках сетчатки экспрессируется VEGF, который за счет стимуляции новообразования сосудов способствует нарушению циркуляции. Одним из возможных механизмов активации VEGF в микроцирку-

ляторном русле является воздействие ангиотензина II. Известно, что при СД имеет место активация ренин-ангиотензиновой системы, что способствует прогрессированию осложнений СД. Следовательно, повышение уровня VEGF под воздействием ангиотензина II может быть одним из факторов, способствующих развитию сосудистых осложнений СД.

В работе [19] было показано, что одна из двух главных изоформ VEGF – VEGF(164) особенно активно индуцирует ICAM-1-опосредованный лейкостаз в сетчатке и нарушение гематоретинального барьера, что играет важную роль в патогенезе начальной ДР. В одной работе был предложен вариант механизма действия VEGF. Согласно данным авторов, VEGF способствует переходу клеток из фазы G0 клеточного цикла в фазу G1, вследствие чего нарушается созревание новообразованных сосудов, и они имеют более хрупкую конституцию, что объясняет их повышенную ломкость и проницаемость [21].

Роль VEGF в развитии диабетической нефропатии

Имея достаточное количество данных о роли VEGF в патогенезе ДР, у многих исследователей вызывает интерес его роль в развитии другого микрососудистого осложнения СД – диабетической нефропатии, так как давно показана достоверная взаимосвязь развития данных осложнений СД. В работе [17] было предложено применять показатели уровня VEGF как предиктор развития ДН при СД 1, однако в исследовании у 199 больных СД 1 авторы обнаружили достоверное повышение уровня VEGF только на ранних стадиях ДН у мужчин, при отсутствии достоверных различий в других группах. В работе [23] показана роль VEGF в развитии альбуминурии у больных СД типа 2, но не типа 1.

О вовлечении VEGF в патогенез ДН также свидетельствуют исследования, проводимые на культурах клеток [1]. В эксперименте [8] было непосредственно продемонстрировано повышение экспрессии гена VEGF в ткани почек, к тому же рецептор VEGF 2 максимално экспрессируется в эндотелии клубочков, где и было отмечено наибольшее связывание рецептора с лигандом. Таким образом, по данным различных авторов, при СД имеет место локальная активация системы VEGF-рецептор в почках, что может способствовать развитию патологии почек при СД.

Интересны причины повышения VEGF локально при ДН. Так, в работе [5] было выявлено, что гипергликемия вызывает заметное повышение экспрессии мРНК VEGF и повышение образования белка в культуре мезангиальных клеток крыс, причем применение ингибиторов ПКС устраняет это действие, что подтверждает важную роль ПКС в наблюдаемом повышении VEGF при осложнениях СД.

Известно, что одним из механизмов стимуляции

ангиогенеза, в том числе и экспрессии VEGF, является гипоксия. В эксперименте [15] было показано, что гипоксия способствует повышению синтеза VEGF в эпителии канальцев и гладкомышечных клетках сосудов почек.

В работе [44] продемонстрировано стимулирующее действие ангиотензина II на секрецию VEGF клетками сосудов. Не вызывает сомнений наличие локальной активации почечной ренин-ангиотензиновой системы, что подтверждает возможность опосредованного действия ангиотензина II, в том числе и через VEGF, на прогрессирование ДН. Этот факт подтвержден в работе [25], авторы которой показали, что применение ингибиторов АПФ снижает изначально повышенный уровень VEGF в почках у больных СД.

Молекулярно-генетические исследования показали наличие ассоциации полиморфизма гена VEGF типа D/I в положении 2549 промотора с развитием ДН [45]. В работе [4] изучались более тонкие генетические аспекты действия VEGF при ДН, авторы выявили, что за более тяжелое повреждение почек при СД 2 в большей степени отвечает изоформа VEGF121, а уровень рецептора VEGF Flt-1 значительно снижен в клубочках. Однако четких мнений о действии VEGF в почках до настоящего времени не существует [20].

Роль VEGF в развитии диабетической полинейропатии

При полинейропатии имеет место локальное снижение VEGF, вследствие чего ухудшается заживление ран и образование коллатералей [28, 43]. В экспериментальной работе [24] было показано, что при СД фибробласты, которые отвечают за заживление ран, экспрессируют VEGF в 7 раз хуже, чем здоровые фибробласты; под воздействием гипоксии не происходит увеличения экспрессии VEGF, что способствует плохому заживлению ран при СД и более затяжному периоду выздоровления при ишемических повреждениях.

Роль VEGF в развитии макрососудистых осложнений при СД

Данные, касающиеся роли VEGF в развитии макрососудистых осложнений СД, недостаточны и противоречивы. Так, в работе [2] было показано, что у пациентов с заболеваниями периферических артерий и ИБС уровень VEGF повышен, а уровень рецептора VEGF (Flt-1) снижен у больных с заболеваниями периферических артерий. В работе [3] показано повышение уровня VEGF при гиперлипидемии и самых ранних атеросклеротических изменениях. Авторы объясняют этот факт как возможный результат активации ангиогенеза в ответ на повреждение сосудистой стенки или как непосредственный результат ускоренного обмена эндотелиальных клеток. Еще в большей степени VEGF был повышен у больных, имеющих СД и

атеросклероз, однако таких изменений не наблюдалось у больных при наличии только СД; уровень Flt-1 в этих группах не различался. Таким образом, повышение VEGF скорее связано с процессом атеросклероза, однако СД, способствуя прогрессированию атеросклероза, также влияет на уровень VEGF.

Напротив, в работе [7] было обнаружено снижение уровня локальной экспрессии VEGF и его рецепторов Flt-1 и Flk-1/KDR в миокарде на 40-70% у крыс с СД и инсулинорезистентностью, чем авторы объясняют плохое формирование коллатералей в сердечной мышце больных СД. При исследовании локальной экспрессии VEGF и его рецептора Flt-1 в миокарде в эксперименте [31] обнаружили повышение уровня VEGF и отсутствие изменений уровня рецептора, вследствие чего авторы предположили, что в основе нарушений формирования коллатералей в миокарде при СД лежит формирование резистентности к действию VEGF.

Одной из характерных особенностей ангиогенеза является способность моноцитов мигрировать в нужном направлении по градиенту концентрации VEGF. В работах [41, 42] показано, что при СД нарушается эта способность моноцитов; вследствие этого нарушается процесс образования коллатералей при ИБС у больных СД. Сосуды, которые образуются, являются неполноценными, одним из объяснений чего является тот факт, что повышение VEGF способствует переходу клеток сосудистого эндотелия из фазы G0 в фазу G1 клеточного цикла, в связи с чем нарушается созревание сосудов [21]. В работе [38] показано, что повышение VEGF при СД во многом определяет большую нестабильность сосудистой стенки при СД, а вследствие этого более высокий риск сосудистых катастроф.

Возможности терапевтического воздействия на систему ангиогенеза при сахарном диабете

В настоящее время множество новых ингибиторов ангиогенеза проходят клинические испытания и скоро найдут широкое применение. Несмотря на то, что в основном эти препараты разрабатываются для лечения онкологических заболеваний, нельзя исключить возможность их применения у больных с осложнениями СД.

При ДР снижение повышенного уровня VEGF может оказать благотворное влияние на течение заболевания. Главной проблемой является поиск как самих лекарственных препаратов, так и способа их введения. Системное введение таких средств представляется нецелесообразным, а повторные инвазивные процедуры, такие как инъекции в стекловидное тело, нежелательны из-за потенциального развития осложнений или опасности инфицирования [27].

В качестве одного из новых антагонистов VEGF исследовали специфический ингибитор, сшитый белок VEGF-TRAP (R1R2), который сочетает в себе связыва-

ющие элементы внеклеточного домена рецепторов VEGF и Fc цепь IgG1. Авторы показали, что его подкожные инъекции или инъекции в стекловидное тело в эксперименте достоверно подавляют неоваскуляризацию и уменьшают проницаемость гематоретинального барьера, повышенную под воздействием VEGF [30].

Показано, что после проведения панретинальной лазерной фотокоагуляции (ЛФК) сетчатки больным СД отмечается достоверное снижение исходно повышенного уровня VEGF [26]. Авторы предполагают, что такой мониторинг уровня VEGF после проведения ЛФК может обеспечить возможность прогнозирования прогрессирования заболевания.

Предпринимаются активные попытки оказывать влияние на развитие ДН через подавление системы VEGF. Так, было показано, что введение мышам антител к VEGF способствовало снижению микроальбуминурии и уменьшению увеличенного объема мезангия [12], а в работе [36] введение антител к VEGF приводило к уменьшению толщины базальной мембраны клубочков, что характерно для поражения почек при СД. Также применение антител к VEGF в эксперименте способствовало снижению гиперфилтрации, альбуминурии и гипертрофии клубочков у крыс с СД [40].

В настоящее время ведется активный поиск новых терапевтических возможностей, направленных на этот фактор прогрессирования ДН. Показано, что ингибитор необратимого гликозилирования ОРВ 9195 предотвращает прогрессирование ДН, в том числе за счет снижения ФР, таких как трансформирующий ростовой фактор β и VEGF [37].

Предпринимаются попытки генной терапии диабетической полинейропатии с помощью VEGF [18].

Пока отсутствуют данные о попытках коррекции

макрососудистых осложнений при диабете с помощью VEGF, имеют место лишь предварительные результаты использования генной терапии для коррекции тяжелой ИБС у больных без диабета [22, 29].

Заключение

Таким образом, сведения о роли нарушений ангиогенеза, а именно роли VEGF в патогенезе сосудистых осложнений при СД, являются противоречивыми. Из имеющихся данных можно с большей вероятностью утверждать, что при СД имеет место повышение VEGF, что способствует прогрессированию микрососудистых осложнений, вызывая нестабильность вновь образованных сосудов. Ситуация еще более непростая в отношении макрососудистых осложнений, так как с одной стороны, при СД нарушается ангиогенез в сторону ухудшения образования коллатералей, с другой стороны, известно, что повышение VEGF способствует прогрессированию атеросклероза. Таким образом представляется вероятной необходимость поиска двух противоположных терапевтических подходов к лечению: для коррекции ДР и ДН целесообразно применять антагонисты VEGF, а для стимуляции образования коллатералей в миокарде и конечностях — агонисты VEGF [10].

Итак, факт участия VEGF в развитии сосудистых осложнений при СД не вызывает сомнений. Однако, учитывая противоречивые результаты исследований, требуется дальнейшее детальное изучение роли VEGF при этих осложнениях с целью поиска принципиально новых подходов к профилактике и лечению сосудистых осложнений сахарного диабета.

Литература

- Aiello L.P., Wong J.S. // *Kidney Int. Suppl.* 2000 Sep; 77: S113-9.
- Blann A.D., Belgore F.M., Constans J., Conri C., Lip G.Y. // *The American Journal of Cardiology* 2001 May 15; 87(10): 1071-1076.
- Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N., Silverman S., Lip P.L., Lip G.Y. // *Clin Sci (Lond)*. 2002 Feb; 102(2): 187-94.
- Bortoloso E., Del Prete D., Gambaro G., Dalla Vestra M., Sailer A., Baggio B. et al. // *Ren Fail.* 2001 May-Jul; 23(3-4): 483-93.
- Cha D.R., Kim N.H., Yoon J.W., Jo S.K., Cho W.Y., Kim H.K., Won N.H. // *Kidney Int Suppl* 2000 Sep; 77: S104-12.
- Chiarelli F., Spagnoli A., Basciani F., Tumini S., Mezzetti A., Cipollone F. et al. // *Diabet. Med.* 2000 Sep; 17(9): 650-6.
- Chou E., Suzuma I., Way K.J., Opland D., Clermont A.C., Naruse K., Suzuma K. et al. // *Circulation.* 2002 Jan 22; 105(3): 373-9.
- Cooper M.E., Vranes D., Youssef S., Stacker S.A., Cox A.J., Rizkalla B. et al. // *Diabetes.* 1999 Nov; 48(11): 2229-39.
- Cross M., Claesson-Welsh L. // *TRENDS in Pharmacological Sciences*, Vol.22, No 4, April, 2001.
- Duh E., Aiello L.P. // *Diabetes.* 1999 Oct; 48(10):1899-906.
- Ferrara N. // *Kidney Int*, Vol 56 (1999): 794-814.
- Flyvbjerg A., Dagaes-Hansen F., De Vriese A.S., Schrijvers B.F., Tilton R.G., Rasch R. // *Diabetes.* 2002 Oct; 51(10): 3090-4.
- Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T., Mimura T., Eguchi S., Hori S. // *Ophthalmology.* 2003 Sep; 110(9): 1690-6.
- Griffioen A.W., Molema G. // *Pharmacological Reviews*, Vol. 52 N2: 237-268.
- Grone H.J., Simon M., Grone E.F. // *J. Pathol.* 1995 Nov; 177(3): 259-67.
- Hariawala M., Sellke F. // *J. R. Soc. Med.* 1997, 90: 307-311.
- Hovind P., Tarnow L., Oestergaard P.B., Parving H.H. // *Kidney Int. Suppl.* 2000 Apr; 75: S56-61.
- Isher J.M., Ropper A., Hirst K. // *Hum Gene Ther.* 2001 Aug 10; 12(12): 1593-4.
- Ishida S., Usui T., Yamashiro K., Kaji Y., Ahmed E., Carrasquillo K.G., Amano S. et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 May; 44(5): 2155-62.
- Kang D.H., Johnson R.J. // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003 Jan; 12(1): 43-9.
- Kimura I., Honda R., Okai H., Okabe M. // *Jpn. J. Pharmacol.* 2000 May; 83(1):47-55.
- Kalsu P., Malecki M., Zelazny P., Teresinska A., Firek B., Janik P., Religa Z. // *Kardiologia Pol.* 2003 Nov; 59(11):373-84.
- Lenz T., Haak T., Malek J., Grone H.J., Geiger H., Gossmann J. // *Kidney Blood Press. Res.* 2003; 26(5-6):338-43.
- Lerman O.Z., Galiano R.D., Armour M., Levine J.P., Gurtner G.C. // *Am. J. Pathol.* 2003 Jan; 162(1): 303-12.
- Lin H., Huang S., Mi X., Sha Z. // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Ban* 2003 Oct; 34(4): 694-7.
- Lip P.L., Belgore F., Blann A.D., Hope-Ross M.W., Gibson J.M., Lip G.Y. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000 Jul; 41(8): 2115-9.
- Lu M., Adams A.P. // *Ophthalmol Clin North Am.* 2002 Mar; 15(1): 69-79.
- Martin A., Komada M.R., Sane D.C. // *Med. Res. Rev.* 2003 Mar; 23(2): 117-45.
- Rasmussen H.S., Rasmussen C.S., Macko J. // *Cardiovasc Radiat Med.* 2002 Apr-Jun; 3(2):114-7.
- Saishin Y., Saishin Y., Takahashi K., Lima e Silva R., Hylton D., Rudge J.S. et al. // *J Cell Physiol.* 2003 May; 195(2): 241-8.
- Sasso F.C., Carbonara O., Persico E., D'Ambrosio R., Coppola L. et al. // *Metabolism.* 2003 Jun; 52(6): 675-8.
- Shimada K., Baba T., Neugebauer S., Onozaki A., Yamada D., Midorikawa S., Sato W., Watanabe T. // *J Diabetes Complications.* 2002 Nov-Dec; 16(6): 386-90.
- Sueishi K., Hata Y., Murata T., Nakagawa K., Ishibashi T., Inomata H. // *Pol. J. Pharmacol.* 1996 May-Jun; 48(3):307-16.
- Tilton R.G. // *Microsc Res Tech.* 2002 Jun 1; 57(5): 390-407.
- Tomanek R., Schattman B.C. // *Angiogenesis: new insights and therapeutic potential. // The anatomical record (new ANAT.)* 261: 126-135.
- Tsilibary E.C. // *J Pathol.* 2003 Jul; 200(4): 537-46.
- Tsushida K., Makita Z., Yamagishi S., Atsumi T., Miyoshi H. et al. // *Diabetologia.* 1999 May; 42(5): 679-88.
- Valabhji J., Dhanjil S., Nicolaidis A.N., Elkeles R.S., Sharp P. // *Metabolism.* 2001 Jul; 50(7): 825-9.
- Veikkola T., Alitalo K. // *Seminars in Cancer biology*, Vol. 9, 1999: 211-220.
- de Vriese A.S., Tilton R.G., Elger M., Stephan C.C., Kriz W., Lameire N.H. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001 May; 12(5): 993-1000.
- Waltenberger J. // *Cardiovasc. Res.* 2001 Feb 16; 49(3): 554-60.
- Waltenberger J., Lange J., Kranz A. // *Circulation.* 2000 Jul 11; 102(2): 185-90.
- Wang Z., Zhang J., Zhang B. // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2002 Nov; 36(7): 505-7.
- Williams B. // *Miner Electrolyte Metab.* 1998; 24(6): 400-5.
- Yang B., Cross DF., Ollerenshaw M. et al. // *J Diabetes Complications.* 2003 Jan-Feb; 17(1):1-6.