

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

2023. № 1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ТОШЕВ Б.Б., АЛЯВИ А.Л.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

YURAK-QON TOMIR TIZIMINING NORMAL FIZIOLOGIYASI VA PATOLOGIYASIDA QON TOMIR ENDOTELIAL O'SISH OMILINING AHAMIYATI

Toshev B. B., Alyavi A. L.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DUK, Toshkent, O'zbekiston

Hozirgi vaqtda koroner arter kasalligi o'limning eng keng tarqalgan sababidir. Tashxis qo'yish (kasallikni bashorat qilish), davolash va oldini olishning samarali usullarini topish uchun birinchi navbatda SAPR rivojlanishining molekulyar mexanizmini bilish kerak. CHD patogenezida muhim rol o'ynaydigan molekulyar nomzod belgilaridan biri VEGF hisoblanadi. VEGF gipoekspressiyasi normal va reparativ angiogenezni kamaytirish orqali CHDNI keltirib chiqarishi mumkin, natijada gipoksiya va oksidlovchi radikallar tufayli hujayralar shikastlanadi, ortiqcha ifoda esa ateroskleroz jarayoniga ijobiy ta'sir ko'rsatadigan CHDNI ham keltirib chiqarishi mumkin.

Kalit so'zlar: VEGF, endotelotsitlar, kardiomyositlar, angiogenez, koronar arteriya kasalligi, ateroskleroz.

SUMMARY

THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE NORMAL PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Toshev B.B., Alyavi A.L.

State Institution «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Currently, coronary heart disease is the most common cause of mortality. In order to find effective methods of diagnosis (disease prediction), treatment and prevention, first of all it is necessary to know the molecular mechanism of the development of coronary heart disease. One of the candidate molecular markers that play an important role in the pathogenesis of coronary heart disease is VEGF. Hypo-expression of VEGF can cause CHD by reducing normal and reparative angiogenesis, which leads to cell damage due to hypoxia and oxidative radicals, while overexpression can also cause CHD, positively affecting the process of atherosclerosis.

Keywords: VEGF, endotheliocytes, cardiomyocytes, angiogenesis, coronary heart disease, atherosclerosis.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Тошев Б.Б., Аляви А.Л.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

В настоящее время ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенной причиной летальности. Для того чтобы найти эффективные методы диагностики (прогнозирования заболевания), лечения и профилактики, в первую очередь необходимо знать молекулярный механизм развития ИБС. Одним из молекулярных маркеров-кандидатов, играющих важную роль в патогенезе ИБС, является VEGF. Гипоэкспрессия VEGF может вызывать ИБС за счет снижения нормального и репаративного ангиогенеза, что приводит к повреждению клеток из-за гипоксии и окислительных радикалов, в то время как избыточная экспрессия также может вызывать ИБС, положительно влияя на процесс атеросклероза.

Ключевые слова: VEGF, эндотелиоциты, кардиомиоциты, ангиогенез, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз.

Введенит. Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) – был открыт как сигнальная молекула, увеличивающая сосудистую проницаемость путем разрыва межклеточных контактов. У людей семейство VEGF представлено 5 отдельными молекулами: VEGF-A, VEGF-B и плацентарный фактор роста, который являются ключевыми регуляторами роста кровеносных сосудов, VEGF-C и VEGF-D, которые регулируют лимфангиогенез. VEGF-A – гомодимерический гликопротеин, молекулярной массой порядка 45кДа – ключевая сигнальная молекула васкулогенеза (формирования новых сосудов). VEGF-A индуцирует клеточный хемотаксис и экспрессию активаторов плазминогена и коллагеназ в эндотелиальных клетках (ЭК). VEGF-A индуцирует рост сосудов и ремоделирование, а также является регулятором выживаемости и мутагенеза эндотелиальных клеток [1, 2, 4].

В условиях воспаления и неоплазии изолированный VEGF-A может высвободиться под действием протеаз, в частности металлопротеиназ, плазмина, урокиназа-подобного активатора плазминогена, эластазы и тканевого калликреина. Эти протеазы увеличивают активность VEGF-A путем влияния на клиренс молекулы, ее активацию и деградацию, что активирует ангиогенез, как ключевой компонент канцерогенеза, а также может подавлять VEGF-ангиогенный эффект [5].

У людей VEGF-A кодируется локусом 6p21.1, содержащим 8 экзонов и 7 интронов. Хотя альтернативный сплайсинг человеческого VEGF представлен множеством изоформ [7], 4 основных экспрессируемых варианта представляют собой последовательности из 121, 165, 189 и 206 аминокислот. Преобладающий тип VEGF-A содержит 165 аминокислот [8].

Изоформы VEGF с их различием в транспорте, изоляции и связывании и рецепторами, индуцируют различные сосудистые фенотипы, от мальформаций и гиповаскулярных сетей VEGF-A121 вследствие дилатированных неразветвленных сосудов до стабильных крупных, разветвленных сосудов VEGF-A189. Различия фенотипов сосудов связаны с различиями способности изоформ VEGF-A индуцировать миграцию клеток и проникновение в ткани. VEGF-A165 – первая изоформа, характеризующаяся мощной способностью стимулировать ангиогенез [8]. Его экспрессия максимальна в эмбриональном периоде, а также регистрируется в различных условиях физиологической или патологической репарации [9].

Физиологические эффекты VEGF-A опосредуются двумя типами гомологичных VEGF-A рецепторов. Эти рецепторы известны как VEGFR1 и VEGFR2. Они кодируются разными генами и являются членами семейства тирозинкиназных рецепторов 4-го класса [7]. Экспрессия VEGFR обнаружена в ЭК, макрофагах, тучных клетках, гладкомышечных клетках [10].

Кардиомиоциты, как продуценты VEGF-A. КМ экспрессирует VEGF-A, локальная (миокардиальная) функция которого – регуляция сосудистой проницаемости и ангиогенез [3]. На мышинной модели показано, что делеция гена VEGF-A в КМ ассоциируется с нарушением васкулогенеза и ангиогенеза и истончением стенки желудочка [11], что подтверждает роль VEGF-A в эмбриональном развитии миокарда. У мышей с делецией гена VEGF-A миокардиальная микрососудистая сеть неразвита, однако, коронарные артерии не изменены, что свидетельствует о существовании различных независимых сигнальных путей для васкулогенеза и ангиогенеза миокарда и эпикардиальных коронарных артерий. Мыши с КМ специфической делецией VEGF-A164 и VEGF-A189 демонстрируют нарушенный миокардиальный ангиогенез с развитием ишемической кардиомиопатии и сердечной недостаточности [12]. Также у этих мышей отмечается нерегулярность капиллярной сети и сами капилляры характеризуются дилатацией и извитостью, что свидетельствует о неполном сосудистом ремоделировании. Таким образом, VEGF-A индуцирует миокардиальный ангиогенез и увеличивает сосудистую проницаемость и пролиферацию КМ [12].

На мышинной модели выработка VEGF-A КМ также блокирует трансформацию эндокардиальных клеток в мезенхимальные. Этот механизм играет важную роль в формировании миокардиальных слоев и требует точного контроля концентрации VEGF-A [13]. В той же мышинной модели низкий уровень VEGF-A ассоциируется с трансформацией эндокарда в мезенхимальную ткань, в то время как высокая концентрация VEGF-A блокирует этот процесс [8]. У крыс механический стресс регулирует экспрессию VEGF-A, а растяжение – секрецию [14].

Кардиомиоциты как мишень для VEGF-A. КМ являются не только продуцентами, но и мишенью для VEGF-A. Эффектом VEGF-A в аспекте КМ является сложный процесс репарации поврежденного миокарда, включая васкулогенез, вовлечение и фиксацию стволовых клеток, замедление апоптоза и увеличение васкулодилатации и модуляции автономной регуляции. VEGF-A осуществляет свои эффекты, взаимодействуя с двумя вариантами тирозинкиназных рецепторов: VEGFR1 и VEGFR2, с большей афинностью к рецептору первого типа [15, 16]. Оба варианта рецепторов экспрессируются на поверхность КМ, экспрессия рецептора первого типа активируется в условиях гипоксии и оксидативного стресса. Также рецептор первого типа важен для регуляции контрактильной способности КМ: VEGF-A-фосфоорилаза Cy1 контролирует силу сокращения КМ [18]. Рецептор VEGF-A второго типа экспрессируется на жизнеспособных КМ после острого ИМ, выживаемость КМ выше на фоне увеличенной экспрессии VEGF-A164 (мышинная модель) [17].

Крысиная модель показала, что VEGF-A ингибирует апоптоз и активирует экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм и контракцию КМ. В условиях восстановления миокарда VEGF-A способствует миграции стволовых клеток посредством PI3K/Akt пути [19]. Та же исследовательская группа продемонстрировала, VEGF-A совместно с миокардиальным стромальным клеточным фактором -1 участвует в мобилизации стромальных клеток и репарации инфарктированной зоны [20].

Роль VEGF-A и ангиогенеза в ишемическая болезнь сердца. ИБС – самая частая причина смертности в мире. ВОЗ сообщает о 740млн случаях смерти в год по всему миру, что составляет 13,2% (Organization WH. World Health Organization report. May 2014, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/zh/>). Инфаркт миокарда (ИМ) – основная манифестация ИБС, проявляющаяся некрозом или апоптозом миокарда, причинно связанных с васкулярной окклюзией коронарного русла и приводящих к развитию сердечной недостаточности с негативным прогнозом [21]. Хотя ишемия ассоциируется с эндогенным миокардиальным ангиогенезом, она не обеспечивает нормальной плотности капиллярного русла [6]. Крысиная экспериментальная модель показала, что концентрация VEGF-A в плазме положительно коррелирует с капиллярной плотностью инфарктированной зоны, что подтверждает роль VEGF-A в миокардиальном ремоделировании и ангиогенезе [23]. Также получены доказательства, что у больных с ИМ отмечается повышение концентрации VEGF-A. Повышение уровня VEGF-A после ИМ коррелирует с высоким уровнем провоспалительных цитокинов [24], предполагая, что VEGF-A является частью воспалительной реакции. Также высокий уровень VEGF-A ассоциируется с неоваскуляризацией воспаленных атеросклеротических бляшек, что объясняет отрицательную прогностическую роль этой сигнальной молекулы [24]. Терапевтическая стимуляция ангиогенеза считается эффективной терапевтической стратегией у больных ИБС [19]. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – еще одна значимая сердечно-сосудистая патология. При ОНМК нарушение гемато-энцефального барьера ассоциируется с высвобождением активных радикалов кислорода. Влияние свободных радикалов на мембрану астроцитов переводит их в активное состояние, заставляя клетки модифицировать экстрацеллюлярный матрикс [25] с формированием экстрацеллюлярных «сетей», на основе которых образуются новые капиллярные сети. Этот процесс регулируется соотношением проангиогенных и ангиостатических факторов [22]. В условиях ишемии сочетанное влияние NO и VEGF-A приводит к вазодилатации и увеличению сосудистой проницаемости. В результате происходит экстравазальная аккумуляция протеина плазмы, создавая основу для миграции эндотелиальных клеток и герми-

нации сосудов, диссоциации гладкомышечных клеток и разрежением экстрацеллюлярной сети, которая регулируется металлопротеиназами [26]. После формирования экстрацеллюлярной сети под влиянием VEGF-A происходит пролиферация и миграция эндотелиальных клеток и под влиянием ANGPT1 и активацией Tie2 – формирование новых сосудов [27]. Концентрация в плазме VEGF-A коррелирует с активностью ангиогенеза в зоне ОНМК, на терапевтическое введение VEGF-A в течение нескольких минут после ОНМК способствует ограничению зоны повреждения мозговой ткани [26].

Атеросклероз. Атеросклероз – воспалительное заболевание сосудистой стенки с формирование липопротеин-содержащих зон (атеросклеротических бляшек с вовлечением интимы и меди артерий крупного и среднего калибра [28]. Неоваскуляризация атеросклеротической бляшки ассоциируется с ее нестабильностью и прогрессированием [29]. В развитии атеросклероза VEGF-A выполняет двойную функцию: с одной стороны, увеличивает экспрессию эндотелиоцитами антиапоптотических факторов и оксида азота [30], с другой стороны – действует как митоген, способствуя реэндотелизации [31], предотвращает или восстанавливает повреждение эндотелия, что может инициировать атерогенез [32]. Также, VEGF-A промоцирует адгезию моноцитов, трансэндотелиальную миграцию и активацию, усиливает эндотелиальную проницаемость, экспрессию адгезивного протеина и моноцитарного хемоаттрактанта-1 [4]. У людей в коронарных артериях VEGF-A и его рецепторы не обнаруживаются в здоровых сосудах, но обнаруживаются в эндотелиальных клетках микрокапилляров, макрофагах и частично дифференцированных гладкомышечных клетках сегментов с наличием атеросклеротического поражения [33]. Хронический стресс уменьшает толщину меди и индуцирует дестабилизацию бляшки, прогрессирование атеросклероза, ангиогенез, сигнальной молекулой для которых является VEGF-A, в большой концентрации обнаруживаемая в сыворотке [34].

Терапевтический ангиогенез используется для улучшения реперфузии миокарда у больных ИБС и увеличения миокардиальной микроваскулярной сети. Сегодня рассматривается несколько подходов: 1) прямое назначение ангиогенных факторов (протеинов) [35]; 2) промотирование экспрессии ангиогенных сигнальных молекул (генная терапия) [36]; имплантация стволовых клеток (клеточная терапия) [37] и только экзосом (бесклеточная терапия) [38, 39].

Заключение. VEGF-A индуцирует миокардиальный ангиогенез и увеличивает сосудистую проницаемость, пролиферацию, а также оказывает антиапоптотическое влияние на кардиомиоциты. С другой стороны, постишемическое повышение уровня VEGF вызывает компенсаторное уве-

личение плотности капилляров в поврежденном участке сердца, а также других органах и тканях. В дальнейшем это приводит к усилению ремоделирования и репарации сердца, а последнее к увеличению перфузии других органов и тканей для того, чтобы минимизировать их поврежде-

ния от гипоксией. Но, с другой стороны, высокий уровень VEGF при ИБС атеросклерозной этиологии может ухудшить течение заболевания, так как атеросклеротической бляшки ассоциируется с ее нестабильностью и прогрессированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moens S., Goveia J., Stapor P.C., Cantelmo A.R., Carmeliet P. The multifaceted activity of VEGF in angiogenesis—Implications for therapy responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25:473–482. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.009.
2. Morales-Ruiz M., Fulton D., Sowa G., Languino L.R., Fujio Y., Walsh K., Sessa W.C. Vascular endothelial growth factor-stimulated actin reorganization and migration of endothelial cells is regulated via the serine/threonine kinase Akt. *Circ. Res.* 2000;86:892–896. doi: 10.1161/01.RES.86.8.892.
3. Abhinand C.S., Raju R., Soumya S.J., Arya P.S., Sudhakaran P.R. VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *J. Cell Commun. Signal.* 2016; 10:347–354. doi: 10.1007/s12079-016-0352-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983;219:983–985. doi: 10.1126/science.6823562. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Vempati P., Popel A.S., Mac Gabhann F. Extracellular regulation of VEGF: Isoforms, proteolysis, and vascular patterning. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25:1–19. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.11.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Albrecht-Schgoer K., Schgoer W., Holfeld J., Theurl M., Wiedemann D., Steger C., Gupta R., Semsroth S., Fischer-Colbrie R., Beer A.G.E., et al. The angiogenic factor secretoneurin induces coronary angiogenesis in a model of myocardial infarction by stimulation of vascular endothelial growth factor signaling in endothelial cells. *Circulation.* 2012; 126:2491–2501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076950, [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Venables J.P. Unbalanced alternative splicing and its significance in cancer. *BioEssays News Rev. Mol. Cell. Dev. Biol.* 2006; 28:378–386. doi: 10.1002/bies.20390, [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Peach C.J., Mignone V.W., Arruda M.A., Alcobia D.C., Hill S.J., Kilpatrick L.E., Woolard J. Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signalling at VEGFR2. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:1264. doi: 10.3390/ijms19041264. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003;9:669–676. doi: 10.1038/nm0603–669. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Ishida A., Murray J., Saito Y., Kanthou C., Benzakour O., Shibuya M., Wijelath E.S. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in smooth muscle cells. *J. Cell. Physiol.* 2001; 188:359–368. doi: 10.1002/jcp.1121.
11. Giordano F.J., Gerber H.P., Williams S.P., Van-Bruggen N., Bunting S., Ruiz-Lozano P., Gu Y., Nath A.K., Huang Y., Hickey R., et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98:5780–5785. doi: 10.1073/pnas.091415198. [PMC free article]
12. Carmeliet P., Ng Y.S., Nuyens D., Theilmeier G., Brusselmans K., Cornelissen I., Ehler E., Kakkav V.V., Stalmans I., Mattot V., et al. Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Nat. Med.* 1999; 5:495–502. doi: 10.1038/8379.
13. Dor Y., Camenisch T.D., Itin A., Fishman G.I., McDonald J.A., Carmeliet P., Keshet E. A novel role for VEGF in endocardial cushion formation and its potential contribution to congenital heart defects. *Dev. Camb. Engl.* 2001; 128:1531–1538.
14. Seko Y., Seko Y., Takahashi N., Shibuya M., Yazaki Y. Pulsatile stretch stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion by cultured rat cardiac myocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 254:462–465. doi: 10.1006/bbrc.1998.9969.
15. Chen Y., Amende I., Hampton T.G., Yang Y., Ke Q., Min J.Y., Xiao Y.F., Morgan J.P. Vascular endothelial growth factor promotes cardiomyocyte differentiation of embryonic stem cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291:H1653–H1658. doi: 10.1152/ajpheart.00363.2005.
16. Takahashi M., Matsushita Y., Iijima Y., Tanzawa K. Purification and characterization of endothelin-converting enzyme from rat lung. *J. Biol. Chem.* 1993; 268:21394–21398. doi: 10.1016/S0021–9258(19)36936-4.
17. Arsic N., Zentilin L., Zacchigna S., Santoro D., Stanta G., Salvi A., Sinagra G., Giacca M. Induction of functional neovascularization by combined VEGF and angiopoietin-1 gene transfer using AAV

- vectors. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2003; 7:450–459. doi: 10.1016/S1525-0016(03)00034-0, [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Rottbauer W. VEGF-PLC 1 pathway controls cardiac contractility in the embryonic heart. *Genes Dev.* 2005; 19:1624–1634. doi: 10.1101/gad.1319405.
 19. Tang J., Wang J., Kong X., Yang J., Guo L., Zheng F., Zhang L., Huang Y., Wan Y. Vascular endothelial growth factor promotes cardiac stem cell migration via the PI3K/Akt pathway. *Exp. Cell Res.* 2009; 315:3521–3531. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.09.026.
 20. Tang J.-M., Wang J.-N., Zhang L., Zheng F., Yang J.-Y., Kong X., Guo L.-Y., Chen L., Huang Y.-Z., Wan Y., et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart. *Cardiovasc. Res.* 2011; 91:402–411. doi: 10.1093/cvr/cvr053.
 21. Luo K., Long H., Xu B. Reduced apoptosis after acute myocardial infarction by simvastatin. *Cell Biochem. Biophys.* 2015; 71:735–740, doi: 10.1007/s12013-014-0257-1.
 22. Beck H., Plate K.H. Angiogenesis after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2009; 117:481–496. doi: 10.1007/s00401-009-0483-6.
 23. Yang Z., Wan J., Pan W., Zou J. Expression of vascular endothelial growth factor in cardiac repair: Signaling mechanisms mediating vascular protective effects. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018; 113:179–185. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.111.
 24. Erzen B., Silar M., Sabovič M. Stable phase post-MI patients have elevated VEGF levels correlated with inflammation markers, but not with atherosclerotic burden. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14:166. doi: 10.1186/1471-2261-14-166.
 25. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013; 80:844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
 26. Feng Y.-M., Verfaillie C., Yu H. Vascular Diseases and Metabolic Disorders. *Stem Cells Int.* 2016; 2016:5810358. doi: 10.1155/2016/5810358.
 27. Lutsenko S.V., Kiselev S.M., Severin S.E. Molecular mechanisms of tumor angiogenesis. *Biochem. Biokhimiia.* 2003; 68:286–300, doi: 10.1023/A:1023002216413.
 28. Kobiyama K., Ley K. Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2018; 123:1118–1120, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816
 29. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Myasoedova V.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Role of lipids and intraplaque hypoxia in the formation of neovascularization in atherosclerosis. *Ann. Med.* 2017; 49:661–677. doi: 10.1080/07853890.2017.1366041.
 30. Ferrara N., Gerber H.-P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003; 9:669–676. doi: 10.1038/nm0603-669. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 31. Asahara T., Chen D., Tsurumi Y., Kearney M., Rossow S., Passeri J., Symes J.F., Isner J.M. Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium-dependent function after phVEGF165 gene transfer. *Circulation.* 1996; 94:3291–3302. doi: 10.1161/01.CIR.94.12.3291.
 32. Seghezzi G., Patel S., Ren C.J., Gualandris A., Pintucci G., Robbins E.S., Shapiro R.L., Galloway A.C., Rifkin D.B., Mignatti P. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: An autocrine mechanism contributing to angiogenesis. *J. Cell Biol.* 1998; 141:1659–1673. doi: 10.1083/jcb.141.7.1659.
 33. Yla-Herttuala S., Rissanen T.T., Vajanto I., Hartikainen J. Vascular Endothelial Growth Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49:1015–1026. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.053.
 34. Yu Z.-M., Deng X.-T., Qi R.-M., Xiao L.-Y., Yang C.-Q., Gong T. Mechanism of Chronic Stress-induced Reduced Atherosclerotic Medial Area and Increased Plaque Instability in Rabbit Models of Chronic Stress. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2018; 131:161–170, doi: 10.4103/0366-6999.222322.
 35. Mitsos S., Katsanos K., Koletsis E., Kagadis G.C., Anastasiou N., Diamantopoulos A., Karnabatidis D., Dougenis D. Therapeutic angiogenesis for myocardial ischemia revisited: Basic biological concepts and focus on latest clinical trials. *Angiogenesis.* 2012; 15:1–22. doi: 10.1007/s10456-011-9240-2.
 36. Grines C.L., Watkins M.W., Helmer G., Penny W., Brinker J., Marmur J.D., West A., Rade J.J., Marrott P., Hammond H.K., et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2002; 105:1291–1297. doi: 10.1161/hc1102.105595.
 37. Tompkins B.A., Natsumeda M., Balkan W., Hare J.M. What Is the Future of Cell-Based Therapy for Acute Myocardial Infarction. *Circ. Res.* 2017; 120:252–255. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310340,
 38. Li T.-S., Cheng K., Malliaras K., Smith R.R., Zhang Y., Sun B., Matsushita N., Blusztajn A., Terrovitis J., Kusuoka H., et al. Direct comparison of different stem cell types and subpopulations reveals superior paracrine potency and myocardial repair efficacy with cardiosphere-derived cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59:942–953. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.029.
 39. Gray W.D., French K.M., Ghosh-Choudhary S., Maxwell J.T., Brown M.E., Platt M.O., Searles C.D., Davis M.E. Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology. *Circ. Res.* 2015; 116:255–263. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304360.