

РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ В ГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ



Т. В. Левкович, Т. П. Пронько

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР β 1) – активно исследуемый цитокин с довольно противоречивыми эффектами. В статье систематизированы и обобщены научные сведения о ТФР β 1 и его участии в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии, сделан акцент на жесткость артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериосклероз, атеросклероз, трансформирующий фактор роста бета 1, фиброз, эндотелин-1, эндотелиально-мезенхимальная трансформация.

Для цитирования: Левкович, Т. В. Роль трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в генезе артериальной гипертензии и её осложнений / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 1. С. 16-22. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-16-22>.

ТФР β 1 – это цитокин, обладающий плейотропным действием на пролиферацию и дифференцировку широкого спектра клеток, регулирующий иммунный ответ, фиброгенез, ангиогенез, апоптоз, канцерогенез в разных органах [1, 2]. Молекулярная масса данного полипептида составляет 25 кД. ТФР β 1 контролирует множество важных клеточных процессов, таких как эндотелиально-мезенхимальную трансформацию (ЭндоМТ), синтез внеклеточного матрикса и его ремоделирование [3]. Вышеперечисленные свойства цитокина важны как для развития сердечно-сосудистой системы, так и для ее полноценного функционирования.

ТФР β 1 синтезируется практически во всех клетках и тканях организма, но наибольшее его количество содержится в моноцитах и макрофагах. Способностью синтезировать ТФР β 1 обладают также фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные и гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей [4]. В то же время рецепторы к ТФР β 1 обнаруживаются практически во всех тканях, что подтверждает значимость молекулы в процессах, происходящих в организме.

Результатом взаимодействия ТФР β 1 с рецепторами является активация ряда Smad-белков, которые могут перемещаться в ядро клетки, выполнять роль факторов транскрипции и регулировать экспрессию разных генов (РАI-1, коллагена I типа, фибронектина, тромбоспоидина и др.) [5, 6]. Предполагается, что ТФР β 1 может регулировать активность 10% генов, представленных у человека [7].

Генетические исследования, проводимые у мышей, показали важность ТФР β -сигнального пути в морфогенезе и ангиогенезе. Устранение одного из компонентов этого пути у мышей зачастую приводит к гибели эмбрионов из-за сосудистых дефектов [8]. Существенная роль ТФР β 1 в функционировании сосудов была доказана и у людей. Мутации в генах семейства ТФР β либо в генах, вовлеченных в функционирование ТФР β -сигнального пути, приводят к таким заболеваниям, как синдром Марфана, синдром Лоеса-Дитца и др. [9, 10]. Предполагается, что

ТФР β -сигнальный путь и его интеграция с другими сигнальными путями могут быть вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС).

Артериальная гипертензия и трансформирующий фактор роста $\beta 1$

При исследовании на животных получены противоречивые данные о влиянии ТФР β 1 на АД. В работах К. R. Vadri et al. обнародованы данные, что у мышей, лишенных Р311-белка, участвующего в синтезе ТФР β 1 на матрице мРНК, снижено содержание ТФР β 1-3 и выявлены значительно меньшие цифры артериального давления (АД), чем у дикого типа. Обнаружены также нарушения сосудистого тонуса и способности гладкомышечных клеток сокращаться. Напротив, Р311-трансгенные мыши с чрезмерной экспрессией Р311 имели повышенные уровни ТФР β 1-3 и сопутствующую АГ [11]. Противоположные данные получены в исследовании М. Какоки et al.: на модели мышей АГ выявлялась при недостатке ТФР β 1. По мнению авторов, АГ на фоне дефицита ТФР β 1 была обусловлена задержкой натрия и воды. В данном исследовании установлена роль ТФР β 1 в прямом подавлении синтеза минералокортикоидов, в результате чего натрий и вода меньше реабсорбировались в почках, что приводило к снижению АД. Эта работа позволяет предполагать влияние данного цитокина на поддержание водно-солевого гомеостаза и контроль уровня АД [12].

В 2017 г. Е. Nakao et al. были опубликованы данные 14-летнего наблюдения за 500 нормотензивными представителями японской популяции. В ходе исследования установлено, что повышенный уровень ТФР β 1 служил предиктором развития АГ у данной группы пациентов [13]. В исследованиях М. Suthanthiran et al. выявлено, что в популяциях афроамериканцев и европеоидов с АГ уровни ТФР β 1 были выше, чем у лиц без АГ [14]. В других научных работах отмечено, что выявление полиморфизмов гена ТФР β 1, приводящих к увеличению концентрации данного цитокина у людей, ассоциировалось с увеличением АД [15]. Еще одним фактом, подтверждающим

участие ТФРβ1 в патогенезе АГ, является то, что лечение онкозаболеваний ингибиторами рецепторов ТФРβ приводило к повышению АД у пациентов [16].

Участие трансформирующего фактора роста β1 в патогенетических звеньях артериальной гипертензии

Важный момент в развитии АГ – дисфункция эндотелия, одним из индикаторов которой выступает уровень вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1) [17]. Доказано, что ТФРβ1 является мощным регулятором уровня ЭТ-1. ТФРβ1 активирует ТФРβ-сигнальный путь, инициирует транскрипцию и увеличивает количество мРНК ЭТ-1. Поскольку ЭТ-1 не накапливается, а высвобождается из клеток сразу после синтеза, регуляция концентрации ЭТ-1 под влиянием ТФРβ1 происходит довольно быстро [18]. В проводимых исследованиях выявлена прямая связь между уровнем в плазме крови ЭТ-1, ТФРβ1 и степенью АГ: у пациентов с АГ II степени показатели ЭТ-1 и ТФРβ1 были выше, чем в группе с АГ I степени [19].

Наряду с участием в развитии АГ, оба соединения активно участвуют в процессе формирования из эндотелиоцитов профиброгенно активированных миофибробластов (ЭндоМТ), принимающих активное участие в формировании фиброза, а также участвующих в развитии атеросклероза [20, 21].

Следующий механизм регуляции АД – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), а также ТФРβ1 – разносторонне вовлекаются и на этом уровне. С одной стороны, синтез и активация ТФРβ1 индуцируется компонентами РААС. Так, ангиотензин II увеличивает количество мРНК ТФРβ1 в эндотелиальных клетках у крыс, воздействуя на рецепторы I типа ангиотензина II [22]. Доказано также, что ангиотензин II выступает в качестве паракринного регулятора продукции ТФРβ1 у людей [23]. С другой стороны, ТФРβ1 может сам активировать РААС, увеличивая высвобождение ренина из юктагломерулярных клеток почек [24]. Но в экспериментах на мышах получены и другие результаты: P. Liakos et al. опубликовали данные о том, что ТФРβ1 уменьшают ангиотензин-II-индуцированную продукцию альдостерона на 80% в линии клеток надпочечников NCI-H295R, что еще раз указывает на роль цитокина в регуляции АД путем влияния на показатели водно-солевого баланса [25]. Но, несмотря на объем полученных данных, на данный момент еще нет четких доказательств роли ТФРβ1 в регуляции АД изолированно от РААС и ЭТ-1 [26].

Пересечение сигнальных путей ТФРβ1, РААС, ЭТ-1 доказывает важность ТФРβ1 в патогенезе АГ и ее осложнений, диктуют необходимость дальнейшего изучения пептида.

Участие ТФРβ1 в поражении артерий

Увеличение сосудистой жесткости (СЖ) – важное, сложное и до конца не изученное патогенетическое звено АГ. В этом процессе важную роль играют атеросклероз, проявлением кото-

рого является поражение преимущественно интимы и образование фиброзно-склеротической бляшки, и атеросклероз, сопровождающийся поражением меди в виде накопления коллагена, гипертрофии гладкомышечных клеток и т. д. Изучение роли ТФРβ1 в обоих процессах представляет научный интерес, но проблемы в разграничении атеросклероза и атеросклероза будут препятствовать достоверной интерпретации данных. Научные работы, исследующие связи между ТФРβ1, параметрами СЖ и АГ, единичны. В целом с действием ТФРβ1 связывают снижение эластичности сосудов из-за увеличения содержания коллагена, нарушения релаксации артерий, появления миофибробластов [27]. ТФРβ1 является основным пептидным ростовым фактором, регулирующим продукцию и деградацию соединительной ткани через экспрессию мРНК, контролирующих синтез коллагена и металлопротеиназ [28]. Логично в данной ситуации предположить влияние ТФР-β1 на параметры СЖ.

В генетических исследованиях выявлено, что при активации и ТФРβ-сигнальных путей из-за нарушения экспрессии эмилина-1 (гликопротеина экстрацеллюлярного матрикса) у мышей происходило уменьшение диаметра артерий, увеличение их сопротивления, жесткости и развитие гипертензии [29]. У пациентов с АГ и почечной недостаточностью уровень ТФРβ1 и ряда других цитокинов также влиял на выраженность СЖ [30]. Но в Роттердамском исследовании (2007 г.), включавшем 7983 участника, не обнаружено ассоциации ряда полиморфизмов гена ТФРβ1 и каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны. Авторы предположили, что вклад исследуемых полиморфизмов ТФР-β1 в ремоделирование артерий незначителен. Однако в исследовании не определялся уровень ТФРβ1 в крови, группы были смешанными (нормотоники/гипертоники), возраст пациентов – 55 лет и старше [31].

Как известно, повышение АД способствует развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения артерий. ТФРβ1 и его рецепторы были обнаружены во всех клетках, вовлеченных в атерогенез (эндотелиальные и гладкомышечные клетки, моноциты/макрофаги, гладкомышечные клетки, миофибробласты и т. д.).

Вклад ТФРβ1 в развитие атеросклероза противоречив. В целом в физиологических условиях ТФРβ1 обладает антиатерогенным действием благодаря уменьшению адгезии лейкоцитов к эндотелию, снижению экспрессии аполипопротеина Е, подавлению выработки окислительных радикалов [32, 33]. В работе Н. И. Калининой приводятся данные о том, что в непораженной аорте человека экспрессия ТФРβ1 и его рецепторов снижена, но при развитии атеросклероза она значительно повышается в гладкомышечных клетках, макрофагах и внеклеточном пространстве [34].

В ряде исследований отмечено, что ТФРβ1 может способствовать раннему образованию ли-

пидного пятна, стимулируя продукцию экстрацеллюлярного матрикса [35]. В исследовании T. Kanzaki et al. (1995 г.) было обнаружено, что при баллонном повреждении сонных артерий у кроликов, которые получали инъекции ТФРβ1, толщина интимы и соотношение интима/медиа были больше, чем в группе контроля. При этом утолщение интимы артерий под воздействием ТФРβ1 происходило за счет внеклеточного матрикса. Поскольку эксперимент имитировал начальные этапы атерогенеза, авторы предположили важную роль цитокина в процессе [36].

В других работах отмечено, что сывороточный уровень ТФРβ1 при развитии атеросклероза был снижен, особенно при выраженном атеросклерозе [37, 38], а у животных уменьшение доступности ТФРβ1 приводило к проатерогенным изменениям в стенке сосудов.

При исследовании пациентов с коронарным атеросклерозом уровни ТФРβ1 в сыворотке крови достоверно выше, чем у здоровых лиц [39], причем атеросклеротические бляшки были стабильнее у пациентов с более высокими концентрациями ТФРβ1 [40]. Этот факт можно объяснить более плотной структурой бляшки из-за активного фиброгенеза при повышении ТФРβ1 [41]. Экспериментальным подтверждением положительной роли ТФРβ1 в формировании стабильной бляшки является исследование Z. Mallat et al., в котором при введении антител к ТФР-β1 мышам атеросклероз прогрессировал, а бляшки становились нестабильными [42]. Однако в работе Т. А. Швангирадзе (2019 г.) опубликовано, что при ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выявлялись низкие концентрации ТФР-β1 [43]. В ряде экспериментов доказана роль ТФРβ1 в формировании рестеноза у пациентов после оперативного лечения. Данный

процесс обусловлен гиперплазией неоинтимы и фиброзом на фоне гиперэкспрессии ТФРβ1 [44].

Как видно из приведенных выше данных, вклад ТФР-β1 в развитие атеросклероза и артериосклероза еще предстоит изучать, но не оставляет сомнения факт, что действие цитокина реализуется по-разному в зависимости от концентрации, этапа патологического процесса и, возможно, других неустановленных факторов. Это приводит к тому, что иногда мы видим прямо противоположные эффекты данного пептида на одни и те же процессы.

Представляет интерес узнать, есть ли связь ТФР-β1 со степенью, длительностью АГ и поражением органов-мишеней в белорусской популяции? Отражает ли уровень ТФРβ1 степень ремоделирования артерий в разных сосудистых бассейнах у пациентов с АГ и у здоровых лиц в белорусской популяции? Влияет ли ТФРβ1 в большей степени на артериосклероз и атеросклероз? Можно ли использовать ТФРβ1 (отдельно либо в комплексе с другими показателями) в качестве предиктора либо индикатора атеросклероза, синдрома раннего сосудистого старения?

Заключение

ТФРβ1 – один из важных цитокинов, регулирующий физиологические и патологические процессы в сердечно-сосудистой системе. Его роль в развитии и прогрессировании АГ была выявлена в ряде исследований, подтверждающих пересечение сигнальных путей цитокина и известных прессоров. Доказано участие ТФРβ1 в генезе осложнений гипертензивного процесса. Особый научный интерес представляет изучение ТФРβ1 и СЖ, так как имеющиеся данные противоречивы и не позволяют однозначно оценить эффекты цитокина.

Литература

1. Blobe, G. C. Role of transforming growth factor beta in human disease / G. C. Blobe, W. P. Schiemann, H. F. Lodish // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342, № 18. – P. 1350-1358. – doi: 10.1056/NEJM200005043421807.
2. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология / А. В. Москалёв [и др.] // *Вестник российской военно-медицинской академии*. – 2016. – № 2 (54). – С. 206-216.
3. Nacif, M. Targeting transforming growth factor-β (TGF-β) in cancer and non-neoplastic diseases / M. Nacif, O. Shaker // *Journal of Cancer Therapy*. – 2014. – Vol. 5, № 7. – P. 735-747. – doi: org/10.4236/jct.2014.57082.
4. The cytokine secretion of peripheral blood mononucleocytes from patients infected with HCV / Y. Dong [et al.] // *Immunology*. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 331-333.
5. Origin of cardiac fibroblasts and the role of perostin / P. Snider [et al.] // *Circulation Research*. – 2009. – Vol. 105, № 10. – P. 934-947. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.201400.
6. Wrighton, K. H. Phospho-control of TGF-β superfamily signaling / K. H. Wrighton, X. Lin, X.-H. Feng // *Cell Research*. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 8-20. – doi: org/10.1038/cr.2008.327.
7. Genetic programs of epithelial cell plasticity directed by transforming growth factor / J. Zavadil [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2001. – Vol. 98, № 12. – P. 6686-6691. – doi: org/10.1073/pnas.111614398.
8. Pardali, E. Signaling by members of the TGF-β family in vascular morphogenesis and disease / E. Pardali, M.-J. Goumans, P. ten Dijke // *Trends in Cell and Molecular Biology*. – 2010. – Vol. 20, № 9. – P. 556-567. – doi: org/10.1016/j.tcb.2010.06.006.
9. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-β receptor / B. L. Loeys [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – P. 788-798. – doi: 10.1056/NEJMoa055695.
10. Mizuguchi, T. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders / T. Mizuguchi, N. Matsumoto // *Journal of Human Genetics*. – 2007. – Vol. 52, № 1. – P. 1-12. – doi: org/10.1007/s10038-006-0078-1.
11. Blood pressure homeostasis is maintained by a P311-TGFβ axis / K. R. Badri [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 123, № 10. – P. 4502-4512. – doi: org/10.1172/jci69884.
12. Primary aldosteronism and impaired natriuresis in mice underexpressing TGFβ1 / M. Kakoki [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*

- of America. – 2013. – Vol. 110, № 14. – P. 5600-5605. – doi: org/10.1073/pnas.1305878110.
13. Elevated plasma transforming growth factor β 1 levels predict the development of hypertension in normotensives: the 14-year follow-up study / E. Nakao [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 30, № 8. – P. 808-814. – doi: 10.1093/ajh/hpx053.
 14. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives: A novel mediator of hypertension and/or target organ damage / M. Suthanthiran [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2000. – Vol. 97, № 7. – P. 3479-3484. – doi: org/10.1073/pnas.97.7.3479.
 15. Lijnen, P. J. Association between transforming growth factor- β and hypertension / P. J. Lijnen, V. V. Petrov, R. H. Fagard // *American Journal of Hypertension*. – 2003. – Vol. 16, № 7. – P. 604-611. – doi: org/10.1097/00004872-200402001-00315.
 16. TGF- β inhibition enhances chemotherapy action against triple-negative breast cancer / N. E. Bhola [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 123, № 3. – P. 1348-1358. – doi: org/10.1172/jci65416.
 17. Киндалёва, О. Г. Взаимосвязь полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (G894T, T786C) и гена эндотелина-1 (G5665T) с эффективностью терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного ишемического инфаркта мозга / О. Г. Киндалёва, Т. П. Пронько, Т. Л. Степура // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 271-279. – doi: org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-721-729.
 18. Signaling by ALK5 mediates TGF-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation / C. Castañares [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 2007. – Vol 120, № 7. – P. 1256-1266. – doi: 10.1242/jcs.03419.
 19. Бочарова, К. А. Взаимосвязь содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β 1 с процессами ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией / К. А. Бочарова, И. И. Горайнов, Л. А. Князева // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 86-87.
 20. Stimulation of transforming growth factor- β 1-induced endothelial-to-mesenchymal transition and tissue fibrosis by endothelin-1 (ET-1): a novel profibrotic effect of ET-1 / P. J. Wermuth [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. e0161988. – doi: 10.1371/journal.pone.0161988.
 21. Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular disease / J. C. Kovacic [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, № 2. – P. 190-209. – doi: org/10.1016/j.jacc.2018.09.089.
 22. Angiotensin II induces TGF-beta 1 production in rat heart endothelial cells / C. C. Chua [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1994. – Vol. 1223, № 1. – P. 141-147. – doi: org/10.1016/0167-4889(94)90083-3.
 23. Ford, C. M. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT1 receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation / C. M. Ford, S. Li, J. G. Pickering // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1999. – Vol. 19, № 8. – P. 1843-1851. – doi: org/10.1161/01.atv.19.8.1843.
 24. Increased levels of transforming growth factor-beta1 in essential hypertension / U. Derhaschnig [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 207-211. – doi: org/10.1016/s0895-7061(01)02327-5.
 25. Transforming growth factor beta1 inhibits aldosterone and cortisol production in the human adrenocortical cell line NCI-H295R through inhibition of CYP11B1 and CYP11B2 expression / P. Liakos [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2003. – Vol. 176, № 1. – P. 69-82. – doi: org/10.1677/joe.0.1760069.
 26. The role of transforming growth factor β 1 in the regulation of blood pressure / K. Matsuki [et al.] // *Current Hypertension Reviews*. – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 223-238. – doi: org/10.2174/157340211004150319123313.
 27. Toma, I. Transforming growth factor- β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects / I. Toma, T. A. McCaffrey // *Cell and Tissue Research*. – 2012. – Vol. 347, № 1. – P. 155-175. – doi: 10.1007/s00441-011-1189-3.
 28. Трансформирующий фактор- β 1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни / О. М. Моисеева [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 14-16.
 29. Raman, M. TGF-beta regulation by Emilin1: new links in the etiology of hypertension / M. Raman, M. H. Cobb // *Cell*. – 2006. – Vol. 124, № 5. – P. 893-895. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.031.
 30. Relationship between aortic pulse wave velocity, selected proinflammatory cytokines, and vascular calcification parameters in peritoneal dialysis patients / M. Krzanowski [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 142-148. – doi: org/10.1097/hjh.0b013e32836569c7.
 31. TGF- β 1 polymorphisms and arterial stiffness; the Rotterdam Study / M. P. S. Sie [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 431-437. – doi: org/10.1038/sj.jhh.1002175.
 32. Связь полиморфизма с-509t гена TGFB1 с риском развития облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / А. Ю. Орлова [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 924-927.
 33. Grainger, D. J. Transforming growth factor β and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis / D. J. Grainger // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 399-404. – doi: org/10.1161/01.atv.0000114567.76772.33.
 34. Трансформирующий фактор роста-бета в атеросклеротических поражениях у человека: участие в регуляции пролиферации и дифференцировке макрофагов. Достижения молекулярной медицины и генетики в кардиологии / Н. И. Калинина [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 29-30.
 35. Transforming growth factor- β 1 as a common target molecule for development of cardiovascular diseases, renal insufficiency and metabolic syndrome / K. Aihara [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2011. – Vol. 2011. – Art. ID 175381. – doi: org/10.4061/2011/175381.
 36. In vivo effect of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) on the intimal thickening of rabbit arteries injured with a balloon catheter accompanied by TGF- β receptor expression / T. Kanzaki [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1995. – Vol. 15, № 11. – P. 1951-1957. – doi: org/10.1161/01.atv.15.11.1951.
 37. Studies on TGF- β 1 gene expression in the intima of the human aorta in regions with high and low probability of developing atherosclerotic lesions / P. Borkowski [et al.] // *Modern Pathology*. – 1995. – Vol. 8, № 5. – P. 478-482.
 38. The serum concentration of active transforming growth factor- β is severely depressed in advanced atherosclerosis.

- sis / D. J. Grainger [et al.] // *Nature Medicine*. – 1995. – Vol. 1, № 1. – P. 74-79. – doi: org/10.1038/nm0195-74.
39. Wang, X. L. Circulating transforming growth factor beta 1 and coronary artery disease / X. L. Wang, S. X. Liu, D. E. Wilcken // *Cardiovascular Research*. – 1997. – Vol. 34, № 2. – P. 404-410. – doi: org/10.1016/s0008-6363(97)00033-3.
40. Шварц, Я. Ш. Фиброзный процесс при атеросклерозе / Я. Ш. Шварц, Е. А. Чересиз // *Атеросклероз*. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 57-66.
41. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 16. – P. 1685-1695. – doi: org/10.1056/nejmra043430.
42. Inhibition of transforming growth factor- β signalling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice / Z. Mallat [et al.] // *Circulation Research*. – 2001. – Vol. 89, № 10. – P. 930-934. – doi: org/10.1161/hh2201.099415.
43. ТФР- β и ФРФ-21: ассоциация с ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением / Т. А. Швангирадзе [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 38-42. – doi: 10.14341/OMET2017338-42.
44. Suwanabol, P. A. TGF- β and restenosis revisited: a Smad link / P. A. Suwanabol, K. C. Kent, B. Liu // *Journal of Surgical Research*. – 2011. – Vol. 167, № 2. – P. 287-297. – doi: org/10.1016/j.jss.2010.12.020.
- References**
1. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1350-1358. doi: 10.1056/NEJM200005043421807.
2. Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel AV, Zueva VO, Kazimova O. Osobennosti biologii transformirujushhego rostovogo faktora β i immunopatologija [Features of biology of transforming growth factor β and immunopathology]. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2016;2(54):206-216. (Russian).
3. Nacif M, Shaker O. Targeting transforming growth factor- β (TGF- β) in cancer and non-neoplastic diseases. *Journal of Cancer Therapy*. 2014;5(7):735-747. doi: org/10.4236/jct.2014.57082.
4. Dong Y, Zhang HF, Chen H, Yang XJ, Li J, Shu CL, Cheng Y. The cytokine secretion of peripheral blood mononucleocytes from patients infected with HCV. *Immunology*. 2004;20(3):331-333.
5. Snider P, Standley KN, Wang J, Azhar M, Doetschman T, Conway SJ. Origin of cardiac fibroblasts and the role of periostin. *Circulation Research*. 2009;105(10):934-947. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.201400.
6. Wrighton KH, Lin X, Feng X-H. Phospho-control of TGF- β superfamily signaling. *Cell Research*. 2009;19(1):8-20. doi: org/10.1038/cr.2008.327.
7. Zavadil J, Bitzer M, Liang D, Yang Y-C, Massimi A, Kneitz S, Piek E, Böttinger EP. Genetic programs of epithelial cell plasticity directed by transforming growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(12):6686-6691. doi: org/10.1073/pnas.111614398.
8. Pardali E, Goumans M-J, ten Dijke P. Signaling by members of the TGF- β family in vascular morphogenesis and disease. *Trends in Cell and Molecular Biology*. 2010;20(9):556-567. doi: org/10.1016/j.tcb.2010.06.006.
9. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Alba Greco M, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:788-798. doi: 10.1056/NEJMoa055695.
10. Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *Journal of Human Genetics*. 2007;52(1):1-12. doi: org/10.1007/s10038-006-0078-1.
11. Badri KR, Yue M, Carretero OA, Aramgam SL, Cao J, Sharkady S, Kim GH, Taylor GA, Byron KL, Schuger L. Blood pressure homeostasis is maintained by a P311-TGF β axis. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(10):4502-4512. doi: org/10.1172/jci69884.
12. Kakoki M, Pochynyuk OM, Hathaway CM, Tomita H, Hagaman JR, Kim HS, Zaika OL, Mamenko M, Kayashima Y, Matsuki K, Hiller S, Li F, Xu L, Grant R, Bertorello AM, Smithies O. Primary aldosteronism and impaired natriuresis in mice underexpressing TGF β 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(14):5600-5605. doi: org/10.1073/pnas.1305878110.
13. Nakao E, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Nohara Y, Kono S, Sakaue A, Morikawa N, Tsuru T, Fukumoto Y. Elevated plasma transforming growth factor β 1 levels predict the development of hypertension in normotensives: The 14-year follow-up study. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(8):808-814. doi: 10.1093/ajh/hpx053.
14. Suthanthiran M, Li B, Song JO, Ding R, Sharma VK, Schwartz JE, August P. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives: A novel mediator of hypertension and/or target organ damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97(7):3479-3484. doi: org/10.1073/pnas.97.7.3479.
15. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Association between transforming growth factor- β and hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2003;16(7):604-611. doi: org/10.1097/00004872-200402001-00315.
16. Bholra NE, Balko JM, Dugger TC, Kuba MG, Sanchez V, Sanders M, Stanford J, Cook RS, Arteaga CL. TGF- β inhibition enhances chemotherapy action against triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(3):1348-1358. doi: org/10.1172/jci65416.
17. Kindaljova OG, Pronko TP, Stepuro TL. Vzaimosvjaz polimorfizma genov jendotelialnoj NO-sintazy (G894T, T786C) i gena jendotelina-1 (G5665T) s jeffektivnostju terapii u pacientov s arterialnoj gipertenziej posle perenesennogo ishemičeskogo infarkta mozga [Interrelation of genes polymorphism of the endothelial NO-synthase (G894T, T786C) and the Endothelin-1 (G5665T) with the efficiency of therapy in patients with arterial hypertension after previous ischemic stroke]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2018;16(6):271-279. doi: org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-721-729. (Russian).
18. Castañares C, Redondo-Horcajo M, Magan-Marchal N, ten Dijke P, Lamas S, Rodríguez-Pascual F. Signaling by ALK5 mediates TGF-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. *Journal of Cell Science*. 2007;120(7):1256-1266. doi: 10.1242/jcs.03419.

19. Bocharova KA, Goryanov II, Knyazeva LA. Vzaimosvjaz soderzhanija jendotelina-1, transformirujushhego faktora rosta $\beta 1$ s processami remodelirovaniya serdca u bolnyh arterialnoj gipertenziej [The correlation between concentration of endothelin-1 and transforming growth factor- $\beta 1$ with processes of remodeling heart in patients with arterial hypertension]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* [Journal of New Medical Technologies]. 2007;14(1):86-87. (Russian).
20. Wermuth PJ, Li Z, Mendoza FA, Jimenez SA. Stimulation of transforming growth factor- $\beta 1$ -induced endothelial-to-mesenchymal transition and tissue fibrosis by endothelin-1 (ET-1): a novel profibrotic effect of ET-1. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161988. doi: 10.1371/journal.pone.0161988.
21. Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, Finkel T, Aikawa E, Krenning G, Baker AH. Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(2):190-209. doi: org/10.1016/j.jacc.2018.09.089.
22. Chua CC, Diglio CA, Siu BB, Chua BH. Angiotensin II induces TGF- $\beta 1$ production in rat heart endothelial cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1994;1223(1):141-147. doi: org/10.1016/0167-4889(94)90083-3.
23. Ford CM, Li S, Pickering JG. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT1 receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(8):1843-1851. doi: org/10.1161/01.atv.19.8.1843.
24. Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, Bur A, Woisetschlager C, Laggner AN, Hirschl MM. Increased levels of transforming growth factor- $\beta 1$ in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(3):207-211. doi: org/10.1016/s0895-7061(01)02327-5.
25. Liakos P, Lenz D, Bernhardt R, Feige J-J, Defaye G. Transforming growth factor $\beta 1$ inhibits aldosterone and cortisol production in the human adrenocortical cell line NCI-H295R through inhibition of CYP11B1 and CYP11B2 expression. *Journal of Endocrinology*. 2003;176(1):69-82. doi: org/10.1677/joe.0.1760069.
26. Matsuki K, Hathaway CK, Lawrence MG, Smithies O, Kakoki M. The role of transforming growth factor $\beta 1$ in the regulation of blood pressure. *Current Hypertension Reviews*. 2014;10(4):223-238. doi: org/10.2174/157340211004150319123313.
27. Toma I, McCaffrey TA. Transforming growth factor- β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell and Tissue Research*. 2012;347(1):155-175. doi: 10.1007/s00441-011-1189-3.
28. Moiseyeva OM, Lyasnikova YeA, Semenova EG, Lopatenkova OG, Shlyakhto YeV. Transformirujushhij faktor- $\beta 1$ i markery aktivacii lejkocitov pri gipertonicheskoj bolezni [Transforming factor- $\beta 1$ and markers of leukocytic activation in hypertensive disease]. *Arterialnaja gipertenzija* [Arterial Hypertension]. 2003;9(1):14-16. (Russian).
29. Raman M, Cobb MH. TGF- β regulation by Emilin1: new links in the etiology of hypertension. *Cell*. 2006;124(5):893-895. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.031.
30. Krzanowski M, Janda K, Dumnicka P, Dubiel M, Stompor M, Kušnierz-Cabala B, Grodzicki T, Sułowicz W. Relationship between aortic pulse wave velocity, selected proinflammatory cytokines, and vascular calcification parameters in peritoneal dialysis patients. *Journal of Hypertension*. 2014;32(1):142-148. doi: org/10.1097/hjh.0b013e32836569c7.
31. Sie MPS, Mattace-Raso FUS, Uitterlinden AG, Arp PP, Hofman A, Hoeks APG, Reneman RS, Asmar R, van Duijn CM, Witteman JCM. TGF- $\beta 1$ polymorphisms and arterial stiffness; the Rotterdam Study. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(6):431-437. doi: org/10.1038/sj.jhh.1002175.
32. Orlova AYU, Artyushkova EB, Sukovatykh BS, Bushueva OYu, Polonnikov AV. Svjaz polimorfizma C-509t gena TGFB1 s riskom razvitija obliterirujushhego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej [Polymorphism of the C-509 gene of TGFB1 and the risk of obliterative atherosclerosis of lower limb arteries]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical Medicine]. 2016;94(12):924-927. doi: org/10.18821/0023-2149-2016-94-12-924-927. (Russian).
33. Grainger DJ. Transforming growth factor β and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(3):399-404. doi: org/10.1161/01.atv.0000114567.76772.33.
34. Kalinina NI, Kanellakis P, Ilinskaja OP, Agrotis A, Tararak JeM, Bobik A. Transformirujushhij faktor rosta- $\beta 1$ v ateroskleroticheskih porazhenijah u cheloveka: uchastie v reguljacii proliferacii i differencirovke makrofagov. Dostizhenija molekularnoj mediciny i genetiki v kardiologii. *Arterialnaja gipertenzija* [Arterial Hypertension]. 1999;5(1):29-30. (Russian).
35. Aihara K, Ikeda Y, Yagi S, Akaike M, Matsumoto T. Transforming growth factor- $\beta 1$ as a common target molecule for development of cardiovascular diseases, renal insufficiency and metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:175381. doi: org/10.4061/2011/175381.
36. Kanzaki T, Tamura K, Takahashi K, Saito Y, Akikusa B, Oohashi H, Kasayuki N, Ueda M, Morisaki N. In vivo effect of transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) on the intimal thickening of rabbit arteries injured with a balloon catheter accompanied by TGF- β receptor expression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1995;15(11):1951-1957. doi: org/10.1161/01.atv.15.11.1951.
37. Borkowski P, Robinson MJ, Kusiak JW, Borkowski A, Brathwaite C, Mergner WJ. Studies on TGF- $\beta 1$ gene expression in the intima of the human aorta in regions with high and low probability of developing atherosclerotic lesions. *Modern Pathology*. 1995;8(5):478-482.
38. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, Liu AC, Lawn RM, Williams NR, Grace AA, Schofield PM, Chauhan A. The serum concentration of active transforming growth factor- β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nature Medicine*. 1995;1(1):74-79. doi: org/10.1038/nm0195-74.
39. Wang XL, Liu SX, Wilcken DE. Circulating transforming growth factor $\beta 1$ and coronary artery disease. *Cardiovascular Research*. 1997;34(2):404-410. doi: org/10.1016/s0008-6363(97)00033-3.
40. Shvartz YaSh, Cheresiz YeA. Fibroznyj process pri ateroskleroze [Fibrotic process in atherosclerosis]. *Ateroskleroz*. 2011;7(2):57-66. (Russian).
41. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685-1695. doi: org/10.1056/nejmra043430.
42. Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, Esposito B, Kamatee C, Merval R, Fradelizi D, Tedgui A. Inhibition of transforming growth factor- β signalling accelerates ath-

- erosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circulation Research*. 2001;89(10):930-934. doi: org/10.1161/hh2201.099415.
43. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Nikankina LV, Kuharenko SS, Shestakova MV. TFR- β i FRF-21: asociacija s IBS u pacienov s saharnym diabetom 2 tipa i ozhireniem [TGF- β and FRF-21: association with IHD in patients with type 2 diabetes and obesity]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2017;14(3):38-42. doi: 10.14341/OMET2017338-42. (Russian).
44. Suwanabol A, Kent KC, Liu B. TGF- β and restenosis revisited: a Smad link. *Journal of Surgical Research*. 2011;167(2):287-297. doi: org/10.1016/j.jss.2010.12.020.

ROLE OF THE TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1 IN THE GENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS COMPLICATIONS

T. V. Levkovich, T. P. Pronko

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Transforming growth factor beta 1 (TGF β 1) is an actively studied cytokine with rather contradictory effects. The article systematizes and summarizes the scientific data on TGF β 1 and its role in the development and progression of arterial hypertension, with an emphasis on arterial stiffness.

Keywords: *arterial hypertension, arteriosclerosis, atherosclerosis, transforming growth factor beta 1, fibrosis, endothelin-1, endothelial-mesenchymal transformation.*

For citation: *Levkovich TV, Pronko TP. Role of the transforming growth factor β 1 in the genesis of arterial hypertension and its complications. Journal of the Grodno State Medical University. 2021;19(1):16-22. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-16-22>.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Левкович Татьяна Владимировна / Levkovich Tatyana, e-mail: Levkovich2816@yandex.by, ORCID: 0000-0003-1305-3657

Пронько Татьяна Павловна / Pronko Tatyana, e-mail: tanya_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 07.09.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.01.2021