

of left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 May; 12: 290–9.

25. Katz SD, Radin M, Graves T et al. Effect of aspirin and ifetroban on skeletal muscle blood flow in patients with congestive heart failure treated with enalapril. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 170–6.

26. Davie AP, Love MP, McMurray JJ. Aspirin and arachidonic acid in patients with heart failure [abstr]. *Circulation* 1998; 98 (suppl. 1): 1–319.

27. Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on local intra-arterial NG-Monomethyl-L-Arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1074–52.

28. Felsch A, Schror R. Platelet activating factor-induced tissue injury in a neutrophil-perfused preparation is antagonized by bradykinin and ramiprilat. In: GB, Scholkens BA, Scicli AG. (eds). *The role of bradykinin in the cardiovascular action of ramipril*. Media Medica, Sussex, 1992; 69–77.

29. Vanboutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circ* 1993; 87 (suppl. 1): V9–V17.

30. Vanboutte PM, Boulanger C, Mombouli JV. Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol* 1995; 76: 3E–12E.

31. Shimp M, Ikeda U, Maeda Y et al. Effects of aspirin-like drugs on nitric oxide

synthesis in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2000; 35: 1085.

32. Miller VM, Vanboutte PM. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase. *Am J Physiol* 1985; 248: H432–H437.

33. Akiere RJ, Kiritsy-Roy JF, Catravas JD et al. Acetylcholine-induced contractions in isolated rabbit pulmonary arteries: role of troloxane A2. *J Pharm Exp Ther* 1986; 236: 535–41.

34. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D et al. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716–20.

35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–9.

36. Farivar S, Brecher P. Salicylate as a transcriptional inhibitor of inducible nitric oxide synthase in cultured cardiac fibroblasts. *J Biol Chem* 1996; 271 (49): 31585–92.

37. Bolger AP, Anker SD. Tumor necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications. *Drugs* 2000; 60 (6): 1245–57.

Трансформирующий фактор- β_1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни

Рус.
Рез. англ.

О.М. Моисеева, Е.А. Ляникова, Е.Г. Семенова, О.Г. Лопатенкова, Е.В. Шляхто
НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

14-16

РЕФ

Резюме: Цель работы – определить концентрацию активной формы трансформирующего ростового фактора- β_1 (ТРФ- β_1) в сыворотке крови и функциональное состояние лейкоцитов у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии. Оценить патогенетическое значение и возможность коррекции выявленных изменений с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) квинаприла.

Обследованы 30 больных ГБ II стадии и 17 практически здоровых лиц. Оценивали данные ультразвукового исследования сердца, лучевой и сонных артерий, функциональную активность лейкоцитов и концентрацию ТРФ- β_1 в сыворотке крови. Из них 15 больных ГБ были обследованы повторно на фоне лечения квинаприлом (аккупро, "Pfizer", USA) в течение 12 нед в дозе 10–40 мг/сут.

Установлено повышение уровня ТРФ- β_1 в сыворотке крови у больных ГБ и его связь с массой миокарда левого желудочка, толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий и эндотелиальной дисфункцией. Показана связь между концентрацией ТРФ- β_1 и функциональной активностью лейкоцитов: увеличением числа лейкоцитов в периферической крови, адгезионной способностью нейтрофилов, экспрессией антиапоптотического белка Bcl-2 и Fas-рецепторов на лимфоцитах. В процессе лечения квинаприлом снижение исходного артериального давления на 10 мм рт. ст. и более у 87% больных сочеталось с уменьшением адгезии нейтрофилов к эндотелию, увеличением Bcl-2-негативных и Fas-позитивных лимфоцитов.

Динамика уровня ТРФ- β_1 в сыворотке крови связана с поражением органов-мишеней и активацией лейкоцитов при ГБ. Снижение функциональной активности лейкоцитов на фоне терапии квинаприлом не зависело от антигипертензивного эффекта препарата.

Ключевые слова: трансформирующий ростовой фактор- β_1 , лейкоциты, гипертрофия левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, квинаприл.

Transforming factor-b1 and markers of leukocytic activation in hypertensive disease

O.M. Moiseyeva, Ye.A. Lyasnikova, E.G. Semenova, O.G. Lopatenkova, Ye.V. Shlyakhto

Summary: The study was undertaken to determine the serum concentration of an active form of transforming growth factor-b1 (TGF-b1) and the functional status of leukocytes in patients with Stage II hypertensive disease (HD) and to assess the pathogenetic value and capacities of correction of detected changes with the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor quinapril.

Materials and methods. Thirty patients with Stage II HD and 17 apparently healthy individuals were examined. The data of ultrasound study of the heart, radial and carotid arteries, the functional activity of leukocytes and the concentration of (TGF-b1) in the serum were assessed. Of them, 15 patients with HD were reexamined during treatment with quinapril (accupro, Pfizer, USA) in a daily dose of 10–40 mg for 12 weeks.

Results. The study established an increase in the elevated serum levels of TGF-b1 of hypertensive patients with HD and its association with the mass of the left ventricular myocardium, with the thickness of an intima-media complex of the common carotid arteries, and with endothelial dysfunction. A relationship is shown between the concentration of TGF-b1 and the functional activity of leukocytes: elevated peripheral leukocytes, the adhesive capacity of neutrophils, the lymphocytic expression of the antiapoptotic protein Bcl-2 and Fas-receptors. With quinapril treatment, a 10-mm Hg or more reduction in 87% of the patients was attended by the lower adhesion of neutrophils to the endothelium, with elevated Bcl-2-negative and Fas-positive lymphocytes.

Conclusion. The changes in the serum levels of TGF-b1 are associated with lesions of target organs and with the activation of leukocytes in HD. The decrease in leukocytic functional activity during therapy with quinapril did not depend on the antihypertensive effect of the drug.

Key words: transforming growth factor-b1, leukocytes, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, quinapril.

Гипертрофия миокарда и структурные изменения сосудистой стенки при гипертонической болезни (ГБ) тесно связаны с активацией ренин-ангиотензиновой системы [1]. На клеточном уровне ангиотензин II выступает в качестве паракринного регулятора продукции трансформирующего ростового фактора- β_1 (ТРФ- β_1) [2]. С действием данного ростового фактора при ГБ связывают развитие интерстициального фиброза, а также снижение эластических свойств миокарда и сосудов [3,4]. ТРФ- β_1 секретируется в биологически неактивной или латентной форме большинством типом клеток. Его активация происходит под влиянием интегрин и белков экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, ТРФ- β_1 является мощным регулятором иммунного ответа в

сосудистой стенке, определяющим участие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в воспалительных реакциях [5]. Уникальность данного ростового фактора состоит в плеiotропной природе его действия: в зависимости от типа клеток он может проявлять свои про- или антиапоптотические свойства [6]. Кроме того, ТРФ- β_1 может принимать участие в регуляции воспалительных процессов, в том числе и в сосудистой стенке [7].

Цель настоящей работы – определить концентрацию активной формы трансформирующего ростового фактора- β_1 (ТРФ- β_1) в сыворотке крови и функциональное состояние лейкоцитов у больных ГБ II стадии. Оценить патогенетическое значение и возможность коррекции выявленных изме-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп

Показатель	Больные ГБ II стадии (n=30)	Контрольная группа (n=15)
Возраст, лет	48,6±1,2	45,4±1,4
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2±0,7	25,3±0,9
Давность ГБ, лет	10,5±1,9	—
АДс, "офисное", мм рт. ст.	162,1±4,7*	118,7±1,6
АДд, "офисное", мм рт. ст.	102,9±2,8*	75,0±1,7
индекс ММЛЖ, г/м ²	144,9±6,2*	112,1±2,8
Диаметр лучевой артерии, исходный, мм	2,89±0,08	2,61±0,08
Скорость кровотока в лучевой артерии, исходная, м/с	0,48±0,03	0,49±0,04
Прирост скорости кровотока в лучевой артерии, %	136,0±13,7	106,4±11,4
ЭЗВД, %	12,5±0,7	14,3±0,3
Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, мм	0,85±0,03*	0,65±0,03

Примечание. Здесь и в табл. 2: достоверность различий оценивалась по методу Вилкоксона-Манна-Уитни.

* – $p < 0,001$. Данные представлены как $M \pm m$.

АДс – систолическое АД, АДд – диастолическое АД.

нений с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) квинаприла.

Материал и методы

В исследование включены 30 больных (25 мужчин и 5 женщин) с верифицированной ГБ II стадии (табл. 1). Пациенты не имели ишемической болезни сердца, сопутствующих острых или хронических воспалительных заболеваний, потенциально влияющих на функциональную активность лейкоцитов. Пациентам, ранее получавшим антигипертензивную терапию, за 14 дней до включения в исследование отменяли все препараты. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела с основной группой. После первичного обследования 15 больных методом случайной выборки в качестве антигипертензивной терапии получали квинаприл (аккупро, "Pfizer", USA) в течение 12 нед в дозе 10–40 мг/сут. Дозу квинаприла титровали каждые 2–4 нед с учетом цифр артериального давления (АД) и индивидуальной переносимости препарата.

Измерение АД осуществляли с помощью ртутного сфигмоманометра после 5 мин отдыха в положении сидя, трижды с интервалом 3 мин. Среднее значение трех измерений принимали за уровень АД на текущем визите. Всем больным проводили эхокардиографическое обследование на аппарате VINGMED, System Five ("General Electric", США) по стандартному протоколу. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux [8] и индексировали к площади поверхности тела. За нормальные значения индекса ММЛЖ принимали цифры менее 134 г/м² для мужчин и менее 110 г/м² у женщин [9].

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) лучевой артерии проводили в пробе с реактивной гиперемией и изучение эндотелийнезависимой вазодилатации лучевой артерии (ЭНЗВД) в пробе с нитроглицерином с использованием ультразвука высокого разрешения с применением 8 МГц линейного датчика (VINGMED, "System Five", США). Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий оценивали с помощью дуплексного сканирования общих сонных артерий.

Количество лейкоцитов измеряли в пробах цельной венозной крови с помощью гематологического анализатора Sysmex, KX-21 ("Kobe", Япония). Фракции мононуклеарных лейкоцитов и нейтрофилов получали из богатой лейкоцитами плазмы методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077 (Histopaque, "Sigma", США). Адгезионные свойства нейтрофилов исследовали с помощью эндотелиальной клеточной линии человека ECV304, полученной из российской коллекции культур клеток позвоночных Института цитологии РАН [10–12]. После окраски препаратов по Май-Грюнвальд-Романовскому подсчитывали среднее число нейтрофилов на 1 мм² монослойной культуры эндотелия в 10 полях зрения. Количество лимфоцитов, экспрессирующих антиапоптотический белок Bcl-2 в лимфоцитах, оценивали методом непрямой иммуногистохимии с помощью моноклональных антител 1A4 и системы визуализации LSAB2 ("DAKO", Дания). Число лимфоцитов, несущих Fas-рецепторы (CD95/APO-1), определяли в цельной гепаринизированной кровью с помощью ме-

Таблица 2. Концентрация ТРФ-β₁ в сыворотке крови и маркеры функциональной активности лейкоцитов

Показатель	Больные ГБ II стадии (n=30)	Контрольная группа (n=15)
Концентрация активной формы ТРФ-β ₁ , пг/мл	79,2±5,1**	41,9±6,8
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	7,1±0,3**	5,5±0,5
Bcl-2*, %	24,0±1,7**	10,6±1,7
CD95*, %	52,0±1,0**	42,2±1,8
Адгезия нейтрофилов к эндотелию, клеток/мм	17,4±1,8***	4,8±0,6

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Данные представлены как $M \pm m$.

Таблица 3. Зависимость сывороточной концентрации ТРФ-β₁ и функциональной активности лейкоцитов от уровня систолического и диастолического АД

Показатель	АДс	АДд
Концентрация активной формы ТРФ-β ₁ в сыворотке крови	$r=0,375$ $p=0,03$	$R=0,429$ $p=0,01$
Адгезия нейтрофилов к эндотелию	$r=0,470$ $p=0,002$	$R=0,386$ $p=0,02$
Число Bcl-2* лимфоцитов	$r=0,492$ $p=0,001$	$R=0,386$ $p=0,08$
Число Fas+ лимфоцитов	$r=0,345$ $p=0,04$	$R=0,220$ $p=0,120$

ченных FITC моноклональных антител ("DAKO", Дания) методом проточной цитометрии (Becton Dickinson FACScan). Для оценки количества апоптотических клеток лимфоциты ресуспендировали в лизирующем буфере, содержащем 50 мкг/мл пропионидума йодата, и после инкубации анализировали методом проточной цитометрии.

Для определения ТРФ-β₁ использовали сыворотку пациентов, хранившуюся при -70°C до проведения исследования. После ацидификации сыворотки, концентрацию биологически активной формы ТРФ-β₁ определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Чувствительность метода – 4 пг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов анализа с использованием программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты

В процессе обследования выявлено увеличение содержания активной формы ТРФ-β₁ в сыворотке крови у больных ГБ по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Уровень ТРФ-β₁ при ГБ зависел от ММЛЖ ($r=0,423$; $p=0,02$), а также толщины КИМ сонных артерий ($r=0,381$; $p=0,03$) и ЭЗВД лучевой артерии ($r=-0,375$; $p=0,03$). Однако увеличение КИМ сонных артерий и снижение ЭЗВД как маркера эндотелиальной дисфункции при ГБ в большей степени говорят о роли ТРФ-β₁ в иммунновоспалительных процессах, к которым относится атеросклеротическое поражение сосудистой стенки. Этот факт подтверждается достоверным снижением ЭЗВД у больных ГБ с атеросклеротическими бляшками в общих сонных артериях по сравнению с пациентами без признаков атеросклеротического поражения ($9,7 \pm 0,5\%$ и $13,1 \pm 0,7\%$, $p < 0,05$).

При ГБ II стадии выявлено увеличение числа лейкоцитов в периферической крови, адгезионной способности нейтрофилов, экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и Fas-рецепторов на лимфоцитах. Тогда как базальный уровень апоптоза в лимфоцитах был достоверно не изменен по сравнению с группой практически здоровых лиц ($0,65 \pm 0,07\%$ и $0,41 \pm 0,06\%$, $p > 0,05$).

Степень адгезии нейтрофилов, экспрессия Bcl-2 в лимфоцитах, а также сывороточный уровень ТРФ-β₁ были тесно связаны с уровнем систолического и диастолического АД, что является показателем активации различных типов клеток в условиях повышенного напряжения сдвига и циклического растяжения (табл. 3). Причиной экспрессии гена ТРФ-β₁ в условиях повышенного АД является увеличение концентрации ангиотензина II и эндотелина-1 [13]. Однако нельзя исключить прямое действие гемодинамических факторов на уровень ТРФ-β₁ [14]. Корреляционная связь между содержанием ТРФ-β₁ и маркерами активации лейкоцитов: адгезией нейтрофилов ($r=0,487$; $p=0,02$), экспрессией Bcl-2 ($r=0,358$; $p=0,03$) и Fas-рецепторов на лимфоцитах ($r=0,429$;

Таблица 4. Динамика уровня АД и маркеров функциональной активности лейкоцитов на фоне терапии квинаприлом

Показатель	До терапии	На фоне терапии (через 12 нед)
АДс, "офисное", мм рт. ст.	150,8±6,7	135,4±4,3*
АДд, "офисное", мм рт. ст.	100,2±2,8	90,5±3,9
Адгезия нейтрофилов к эндотелию, клеток/мм ²	16,9±1,2	9,7±1,5***
Bcl-2*, %	24,1±3,2	15,3±3,5**
CD95*, %	56,2±3,4	68,0±3,3**

$p=0,008$), свидетельствует, что активированные лейкоциты могут быть основным источником повышения сывороточной концентрации ростового фактора.

В процессе лечения квинаприлом достигнута нормализация или снижение исходного АД на 10 мм рт. ст. и более у 87% больных (табл. 4). На фоне проводимой терапии выявлено уменьшение адгезионной способности нейтрофилов, числа Bcl-2-позитивных клеток и увеличение экспрессии Fas-рецепторов на лимфоцитах. Эти изменения не сопровождались достоверным повышением ЭЗВД лучевой артерии ($12,3\pm1,6\%$ и $11,1\pm2,3\%$; $p>0,05$) и приростом линейной скорости кровотока в пробе с реактивной гиперемией ($118,9\pm26,0\%$ и $141,7\pm29,2\%$; $p>0,05$). Экспрессия анти- и проапоптотических белков не зависела от уровня снижения АД, тогда как степень адгезии нейтрофилов (как клеток наиболее чувствительных к изменению скорости кровотока) была тесно связана с уровнем систолического ($r=0,769$; $p=0,009$) и диастолического АД ($r=0,742$; $p=0,01$).

Обсуждение

Гипертрофия миокарда и медиального слоя сосудов при ГБ сопряжена с развитием интерстициального и периваскулярного фиброза. Кардиоваскулярный фиброз является в основном гуморально-зависимым событием, центральную роль в котором играет ангиотензин II, эндотелин-1 и альдостерон [15]. На клеточном уровне ангиотензин II опосредованно через ангиотензиновые рецепторы вызывает экспрессию гена ТРФ- β_1 [16]. Ростовой фактор в свою очередь способствует хемотаксису макрофагов и фибробластов, пролиферации клеток стромы и их фенотипической трансформации в миофибробласты [17]. С появлением миофибробластов связывают образование соединительной ткани, так как эти клетки способны секретировать все типы коллагена, гликопротеидов, протеогликанов и матриксмодифицирующих белков. ТРФ- β_1 является основным пептидным ростовым фактором, регулирующим продукцию и деградацию соединительной ткани через экспрессию матричных РНК, контролирующих синтез коллагена и металлопротеаз.

В настоящей работе выявлено повышение уровня циркулирующего ТРФ- β_1 у больных ГБ и его связь со структурными изменениями сердца и крупных сосудов. Полученные данные согласуются с работой Laviades и соавт. о связи ТРФ- β_1 с поражением органов-мишеней при ГБ [18].

Процессы гипертрофии и пролиферации при ГБ тесно связаны с программируемой гибелью клеток, или апоптозом. Увеличение образования супероксидных анионов, оказывающих повреждающее действие на кардиомиоциты и эндотелий, показано на экспериментальных животных с артериальной гипертензией, вызванной введением ангиотензина II [19]. Свободные радикалы, источником которых при ГБ являются активированные лейкоциты и эндотелий, запускают воспалительный каскад. Он включает в себя экспрессию адгезионных молекул, цито- и хемокинов, пептидных ростовых факторов, в том числе и ТРФ- β_1 . Маркером свободнорадикального повреждения клеток служит экспрессия Fas-рецепторов [20].

Существует два основных пути запуска программируемой гибели клеток [21]. Первый реализуется через систему мембраносвязанных рецепторов семейства фактора некроза опухоли, к которым относятся Fas-рецепторы. Белки семейства Bcl-2, расположенные в митохондриях, участвуют в регуляции и блокаде Fas-связанного апоптоза. Кроме того, через дисфункцию митохондрий опосредуется второй путь программируемой гибели клеток. Нами выявлено увеличение экспрессии Bcl-2 в лимфоцитах у больных ГБ. Подобные изменения следует рассматривать как адаптивную реакцию, направленную на защиту клеток от апоптоза в условиях повышенного образования ими супероксидных анионов [22]. При отсутствии увеличения базального уровня апоптоза при ГБ рост числа Fas-позитивных лимфоцитов свидетельствует только о готовности клеток к программируемой

гибели. Поэтому экспрессия Fas-рецепторов наряду с HLA-DR и IL-2-рецепторами (CD25) может рассматриваться как активационный маркер лимфоцитов [23]. Повышение функциональной активности лейкоцитов связано с увеличением продукции провоспалительных цито- и хемокинов, которые принимают участие в развитии интимальной гиперплазии, лежащей в основе атеросклеротического процесса [24, 25].

Активный синтез коллагена в тканях сопряжен с высокой плотностью ангиотензиновых рецепторов и повышением содержания АПФ. Поэтому антигипертензивные препараты, подавляющие активность АПФ, рассматриваются как препараты выбора для коррекции нарушений вязкоэластических свойств сосудов и диастолической дисфункции при ГБ [26]. В последние годы процессы ремоделирования миокарда и сосудов при ГБ связывают с активацией лейкоцитов и воспалительными реакциями в сосудистой стенке. Поэтому квинаприл опосредованно через блокаду тканевого АПФ может влиять на процессы воспаления при ГБ, модифицируя функциональные свойства лейкоцитов.

В заключение следует отметить, что динамика уровня ТРФ- β_1 в сыровотке крови у больных ГБ связана с поражением органов-мишеней и активацией лейкоцитов. На фоне терапии квинаприлом выявлено снижение функциональной активности лейкоцитов, которое не зависело от антигипертензивного эффекта препарата.

Литература

- Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *Am J Cardiol* 2001; 87 (8A): 10C–17C.
- Ford CM, Li S, Pickering JC. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT1 receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1843–51.
- Villarreal FJ, Dillmann WH. Cardiac hypertrophy-induced changes in mRNA levels for TGF β , fibronectin, and collagen. *Am J Physiol* 1992; 262: H1861–H1866.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581–7.
- Topper JN. TGF- β in the cardiovascular system: molecular mechanisms of a context-specific growth factor. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10: 132–7.
- Hu X, Zuckerman KS. Transforming growth factor: signal transduction pathways, cell cycle mediation, and effects on hematopoiesis. *J Hematotherapy Stem Cell Resear* 2001; 10: 67–74.
- Koyanagi M, Egashira K, Kubo-Inoue M et al. Role of Transforming Growth Factor- β in Cardiovascular Inflammatory Changes Induced by Chronic Inhibition of Nitric Oxide Synthesis. *Hypertension* 2000; 35: 86.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–8.
- Devereux RB, Lutas EM, Casale PN et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Amer Coll Cardiol* 1984; 4: 1222–30.
- Ley K, Lundgren E, Berger E, Arfors K-E. Shear-dependent inhibition of granulocyte adhesion to cultured endothelium by dextran sulfate. *Blood* 1989; 73 (5): 1324–30.
- Beauchamp Ph, Richard V, Tamien F et al. Protective effects of preconditioning in cultured rat endothelial cells. Effects on neutrophil adhesion and expression of ICAM-1 after anoxia and reoxygenation. *Circulation* 1999; 100 (5): 541–6.
- Suda K, Rothen-Rutishauser B, Gunthert M, Wunderli-Allenspach H. Phenotypic characterization of human umbilical vein endothelial (ECV304) and urinary carcinoma (T24) cells: endothelial versus epithelial features. *In vitro cell dev biol anim* 2001; 37 (8): 505–4.
- Friedrich C, Luft FC, Mervaala E, Dominik N et al. Hypertension-induced end-organ damage: a new transgenic approach to an old problem. *Hypertension* 1999; 33: 212–8.
- Wolf G, Schneider A, Wenzel U et al. Regulation of TGF-beta expression in the contralateral kidney of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 763–72.
- Weber KT, Sun Y, Kahwa LC, Cleutjens JPM. Connective Tissue: A metabolic entity? *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 107–20.
- Ford CM, Li S, Pickering JC. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT1 receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1843–51.
- Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD et al. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol* 1999; (Cell Physiol 46): C1–C19.
- Laviades C, Varo N, Duez J. Transforming growth factor in hypertensives with cardiorenal damage. *Hypertension* 2000; 36: 517.
- Luft FC, Mervaala E, Muller DN et al. Hypertension-induced end-organ damage: a new transgenic approach to an old problem. *Hypertension* 1999; 33: 212–8.
- Um HD, Orenstein JM, Wahl SM. Fas mediates apoptosis in human monocytes by a reactive oxygen intermediate dependent pathway. *J Immunol* 1996; 156: 3469–77.
- Kocx MM, Knaapen MWM. The role of apoptosis in vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 267–80.
- Schindowski K, Leutner S, Muller WE, Eckert A. Age-related changes of apoptotic cell death in human lymphocytes. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 661–70.
- Leucocyte typing white cell differentiation antigens. *Proceedings of the fifth international workshop and conference*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1995.
- Dorjfel Y, Latsch C, Stuhlmüller B et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 34 (1): 113–7.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New England J Med* 1999; 340 (2): 115–24.
- Froehlich ED, Horinaka S. Cardiac and aortic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 1991; 18 (suppl. II): II-2–II-7.