

МЕХАНИЗМЫ И ФАКТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА**Шамитова Е.Н., Сымулова И.С., Леванова М.М., Кашеварова Э.А***ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары,
e-mail: shamitva@mail.ru*

Ангиогенез (А) – это сложный процесс созревания молодой сосудистой сети или формирования путем миграции и пролиферации эндотелиальных клеток новых кровеносных сосудов в органах или тканях, из сформированной ранее сети сосудов. Новые капилляры образуются из мелких кровеносных сосудов путем активизирования эндотелиальной клетки, преобразовании в них протеиназ, деградации внеклеточной структуры ткани, разрастания и передвижения клеточных структур. Впоследствии благодаря формированию клетками первичных высокопроницаемых сосудов, начинается стабилизация и «взросление» структур клетки с помощью притягивания перикапиллярных клеток и клеток гладких мышц. В результате чего строится многогранная сеть сосудов. В норме ангиогенез представлен ответной реакцией на стимуляцию гормонов (ангиогенез в репродуктивной системе) или на изменяющуюся окружающую среду (ишемия способствует расширению сосудов). Основным стимулом, способствующий развитию ангиогенеза, – это гипоксия, которая, активируя транскрипцию факторов ангиогенеза –HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha), стимулирует преобразование фактора роста (ФР) эндотелия сосудов (VEGF) и его синапсов. Затем, на этапе развития новой сети сосудов принимает участие проангиогенный фактор, который сдерживает эндотелиальную пролиферацию, снижает проницаемость сосуда и содействующий притягиванию перикапиллярных клеток.

Ключевые слова: ангиогенез, факторы роста, ангиопоэтин-1, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β 1

MECHANISMS AND FACTORS OF ANGIOGENESIS**Shamitova E.N., Symulova I.S., Levanova M.M., Kashevarova E.A***Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«I.N. Chuvash State University Ulyanov», Cheboksary, e-mail: shamitva@mail.ru*

Angiogenesis (A) is a difficult process of maturing of young vascular network or forming by migration and proliferation of endothelial cells of new blood vessels in bodies or fabrics, from the network of vessels created earlier. New capillaries are formed of small blood vessels, by an aktivizirovaniye of an endothelial cell, transformation in them of proteinases, degradation of extracellular structure of fabric, growth and movement of cellular structures. Subsequently thanks to forming by cells of primary high-permeability vessels, stabilization and «growing» of structures of a cell by means of pulling the perikapillyarnykh of cells and cells of unstriated muscles begins. Therefore the many-sided network of vessels is under construction. Normal an angiogenesis is provided by response to stimulation of hormones (an angiogenesis in a reproductive system), or on the changing environment (ischemia promotes vasodilatation). The main incentive contributing to the development of an angiogenesis is a hypoxia which activating a transcription of factors of an angiogenesis –HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) – stimulates transformation of the growth factor (GF) of an endothelium of vessels (VEGF) and its synapses. Then, the pro-angiogenic factor which constrains endothelial proliferation takes part in a stage of development of new network of vessels, reduces permeability of a vessel and the perikapillyarnykh of cells promoting pulling.

Keywords: an angiogenesis, growth factors, angiopoetin-1, trombositarny factor of growth, the transforming factor of growth- β 1

Ангиогенез (а) – сложный процесс формирования новых кровеносных сосудов в органах либо тканях, предопределенный строго поочередной работой множества факторов в пространственно-временной позиции. Новые капилляры образуются из мелких кровеносных сосудов, путем активизирования эндотелиальной клетки, преобразования в них протеиназ, деградации внеклеточной структуры ткани, разрастания и передвижения клеточных структур. Впоследствии благодаря формированию клетками первичных высокопроницаемых сосудов, начинается стабилизация и «взросление» структур клетки с помощью притягивания перикапиллярных клеток и клеток гладких мышц. В результате чего строится многогранная сеть сосудов. В норме ангио-

генез происходит в спокойном темпе, активируется он при условии тканевых ранений, наличия тромбов и других патологических процессах [1]. Физиологический ангиогенез – это реакция ткани на гормональную стимуляцию (ангиогенез в репродуктивной системе) или изменения в окружающей среде (в ответ на ишемию ткань может расширять сосудистую сеть). Исследования последних научных работ приходят к выводу, что главным стимулом ангиогенеза является дефицит кислорода, который вызывает гипоксию или ишемию, при этом HIF-1 содействует выразительности васкулярных факторов, а именно фактору роста внешнего сосудистого слоя VEGF и его нервных окончаний, который является основой регулирования роста сосудов в различных периодах

развития организма [2]. Физиологический ангиогенез представлен реакцией адаптации к дефициту кислорода, поскольку VEGF считается стресс-индуцированным белком, регулируемый глюкозой и кислородом. Фактор роста индивидуально отбирает эндотелиальные клетки (ЭК) для активации их преобразования и передвижения. Увеличивает пропускную способность сосуда для прохода белков в периваскулярное пространство, необходимое для контролируемой миграции ЭК и развитию вазодилатации [3]. В этапе развития новой сети сосудов принимает участие проангиогенный фактор, который сдерживает эндотелиальную пролиферацию, снижает проницаемость сосуда и содействует притягиванию перикапиллярных клеток. Tie2 (тирозинкиназные рецепторы) играют ведущую роль в процессах роста, развития и дифференцировки клеток. Они вместе с ангиопоэтинами играют роль в корректировке сопряжения эндотелия с рядом лежащими клетками [4]. Для роста системы сосудов в эмбриональном периоде необходима система сигналов Tie/Ang, соединяемая с VEGF и его рецепторами, равно как и каскад сигнализации. Tie2/Ang1 является несамостоятельным, промотирующим ассоциацию перicyтов и эндотелия, снижающим сосудистую проницаемость и обладающим противовоспалительной активностью каскадом сигнализации [5]. Ang1 помогает образовывать связь между перicyтами и эндотелиальными клетками при связывании с экспрессируемым на поверхности клеток эндотелия рецептором Tie2, помогая стабилизации, находящегося в стадии развития сосудистой системы [6, 7]. 2. Тромбоцитарный ФР (PDGF), который привлекает перicyты и ГМК. Это белок, синтезируемый в мегакариоцитах и находящийся в гранулах тромбоцита. Все элементы – это результат роста фактора около тысячи молекул тромбоцитов. Фактор – мощный стимул восстановления тканей. Рецепторы для этого находятся в стенке сосудов на поверхности фибробласта и клетках гладкой мускулатуры. PDGF активизирует пролиферацию таких клеток. Более того, PDGF усиливает выработку компонентов соединительной ткани (коллагена, гистамина и др.) [8]. 3. Трансформирующий ФР-β1 (TGF-β1) стимулирует синтез белков внеклеточной матрицы. Контролирующий пролиферацию полипептид (представитель цитокинов) в большинстве клеток также регулирует дифференциацию и другие функциональные особенности. Члены семейства TGF-β1 проявляют множественное воздействие на огромное количество видов клеток и способствуют контролю роста кле-

ток, дифференциации и апоптоза, а также в модуляции иммунной системы [9]. Артериогенез способствует формированию коллатеральных сосудов из неактивных артериальных сетей, по которым кровь проходит в места замыкания. Главным катализатором такого процесса является увеличение напряжения сдвига выше места окклюзии, способствующего преобразованию молекул адгезии клетками эндотелия с последующей аккумуляцией моноцитов в стенке сосуда. Они секретируют функционирующие ФР, основными регуляторами артериогенеза являются фактор роста фибробластов (FGF), и PDGF, VEGF и СХС-хемокины (подсемейства, характеризующиеся наличием одной аминокислоты, которая разделяет N-концевые цистеины) [10]. Действия ангиогенеза контролируются ФР во временном пространстве, этот факт следует учесть во время терапевтического ангиогенеза. Стабильное состояние сосудистой сети в организме постнатального периода обеспечивается равноценным соотношением между активаторами ангиогенеза (в основном ФР и цитокинами) и его ингибиторами (тромбоспондином, ангиостатин, тумастин, эндостатином и др.), движение такого баланса в сторону активаторов, в большинстве случаев, непродолжительный, ведет за собой активацию ангиогенеза [11]. Примерами являются воспаление, заживление ран, ишемия.

Этапы ангиогенеза.

Данный процесс и образование отростчатых сосудов проходит в несколько последовательных шагов. В первой фазе начинается активация перicyтов, которые находятся в тесном контакте с эндотелием, они увеличиваются в объеме, укорачивая свои отростки. Таким образом, происходит ослабление межклеточных контактных соединений. Перicyты проецируются в периваскулярное пространство, происходит деградация базальной мембраны и диссоциация перicyтов и эндотелия [12]. Хотя процесс на начальных стадиях роста эндотелиоцитов в новообразованную васкуляризованную ткань может протекать без помощи перicyтов, в последующей работе именно они локализируются по ходу прорастания эндотелия и формируют процессы, которыми направляются новообразованные сосуды [13]. Клетки эндотелиоциты берут начало своего роста в тканях по направлению Ang-1 продуцирующей ткани и, производя ферменты, катепсины и активаторы плазминогена, которые ведут к ухудшению базальной мембраны, так же матриксные металлопротеиназы (MMPs), являющиеся основными протеолитическими энзимами, принимающими участие в этом процес-

се. Внеклеточный матрикс, расщепляясь, формирует полипептиды, фрагменты этих белков имеют как про- так и антиангиогенные эффекты. Растворение белков внеклеточного матрикса проходит под контролем ингибиторов протеаз (UAP, PAI) [14]. При участии молекул клеточной адгезии и 17 интегринов, лигандами для которых служат белки внеклеточного матрикса (фибронектин, ламинин, витронектин), ослабление межклеточных контактных соединений эндотелиальных клеток и разрушение базальной мембраны дает начало далее следующему перемещению эндотелиальных клеток в оксососудистый участок [15]. Клетки эндотелия начинают активно пролиферировать, сформировав структуры в виде канала, далее преобразовываясь в зрелую сосудистую сеть. Некоторые сосуды микроциркуляторного русла объединяются в целостную сеть, посредством которой происходит перфузия тканей (рис. 1). До этого момента VEGF влияет на сохранение клеток эндотелия и их целостность [16].

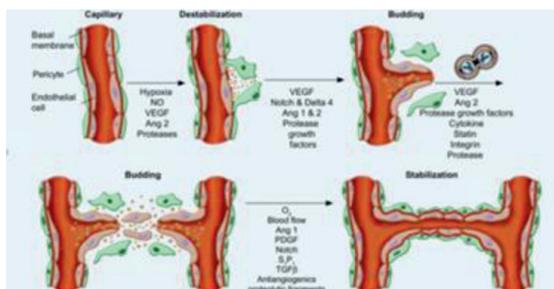


Рис. 1. Этапы ангиогенеза

Момент подъема эндотелия сосудов. В процессе проницаемости сосудов лежит база регуировки А. VEGF – мощнейший индуктор ангиогенеза в целом ряде опытных моделей *in vivo* [17]. Он представляет собой гомодимерный, высокогликолизированный, митогенный белок, предназначенный для эндотелиальных клеток. Большинство ученых считают, что VEGF взаимодействует с цитокинами, которые имеют сенсоры с протеолитическими ферментами и растворимые антагонисты. Они, взаимодействуя, регулируют высвобождение цитокинов из внеклеточного матрикса [18]. Группа VEGF включает в себя ряд образцов: EGF-A способствует наращиванию проницаемости сосуда; VEGF-B регулирует спад внеклеточного матрикса, адгезии и клеточного передвижения; VEGF-C и VEGF-D играют главную роль в регуляции лимфатических кровеносных сосудов; так же VEGF-E является вирусным гомологом и способствует плацентарному под-

ему (PIGF). Он отвечает за построение сосудистой сети в плаценте (рис. 2).

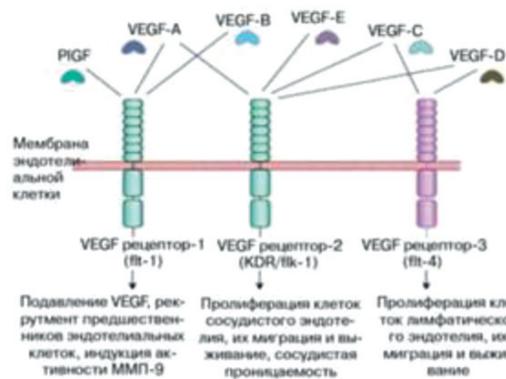


Рис. 2. Семейство VEGF

Совместное взаимодействие VEGF с рецепторами VEGFR-2 подключает активацию всех имеющихся сигнальных путей каскада. Два таких примера показаны на рисунке. Такое взаимодействие приводит к выживанию клетки и проницаемости сосудов, путем поглощения генов, которые способствуют пролиферации и передвижению клеток эндотелия. К примеру, связывание VEGF с сенсором VEGFR-2 приводит к димеризации сенсора с дальнейшей активацией пути синтеза ДНК и подъема клеток PLC-PKC-Raf-MEK-митогенактивированной белковой киназы (МАРК), а еще дальнейшей инициацией синтеза ДНК и подъема клеток, за это время как активация фосфатидилинозита 3'-киназы (PI3K)-Akt-way обязана прирастить подъем эндотелиальных клеток. Передвижение клеток и изменения в цитоскелете актина вызывает ген Src. Рецепторы VEGF располагаются на поверхности эндотелиальной клетки, но не теряют способности стать внутриклеточными [19]. Они являются участниками процесса приспособления клетки для выживания. VEGFR-2 представлен полноразмерным сенсором, прикрепляющимся к плоскости клеточки. VEGF-CcVEGFR-3 связывание опосредует лимфангиогенез. VEGF имеет возможность вязать рецепторный нейропиплин (NRP), который имеет возможность работать как coreceptor с VEGFR-2 (горизонтальная стрелка 1) и имеет возможность регулировать А [20]. Комбинированное внедрение VEGF в экспериментальных исследований, а еще фактора стабилизации сосуда ангиопоэтин-1, и тромбоцитов FR (PDGF-BB) в композиции с FGF-2 вызывает возникновение сосудистой сети, которая продолжает оставаться размеренной сквозь 1 год впоследствии

остановки данных моментов [21, 22]. Иным раскладом к более равновесной стимуляции ангиогенеза, вполне вероятно, может быть создание генетических структур, основанных на консистенции геномной ДНК, а еще cDNA-форм гена VEGF, имеющие в для себя экзоны и интроны в иной области слияния. Другая стратегия имеет возможность основываться на применении генов, которые кодируют моменты, которые активируют поглощение множества ангиогенных молекул [23]. Фактором, обеспечивающим больше обобщенные сигналы ангиогенеза, имеет возможность быть активатор плазминогена наподобие урокиназы (urokinase) – протеаза серина, ведущей регулятор внеклеточного протеолиза, а еще моделирование тканей. Урокиназа инициирует составление капилляров и артериол и наращивает скопление макрофагов в зоне перинфаркции, сокращает величину возникших, увеличивает васкуляризацию, готовит более скорым восстановление перфузии и не позволяет развиваться некрозу в ишемической конечности [24].

Заключение

Дефицитность кровоснабжения приводит к гипоксии по причине понижения диффузии воздуха. Гипоксия считается более необходимым катализатором А, есть активация метаболических стезей, которые индуцируются белками, этими как момент гипоксии I, собственно, что приводит к наращиванию экспрессии проангиогенных моментов, этих как моменты подъема VEGF и фибробластов [25]. Впоследствии подключения А случается перелом соединительнотканной пластинки и внеклеточного матрикса (ВКМ), вследствие увеличенной энергичности матрикса. Далее клетки организуются в каналцы, с просветами образуя свежую капиллярную металлопротеиназу (ММП). Во время сего процесса притягиваются перicyты, которые прикрепляются к свежим кровеносным сосудам и стабилизируются. До сего этапа созревания единство и выживание эндотелиальных клеток находятся в зависимости от VEGF1.13. Другой методикой экспрессии считается втягивание воспалительных клеток, цитокинов ФНО (фактор некроза α -опухолей) и ИЛ-1, которые в собственную очередь индуцируют продукцию обычных клеток. Подъем микрососудов продолжается до тех пор, пока же не достигнется очень максимально вероятная близость к клеточке. Впоследствии А перебегаёт в стадию спокойствия (в дамской репродуктивной системе ангиогенный цикл считается исключением). Каждое наращивание массы ткани сопрягается с уноваскуляризацией, которая поддержи-

вает необходимую плотность сосудов. Например, А индуцируется, когда метаболическая надобность выше перфузионную дееспособность имеющих место быть сосудов. По-видимому, устройство данной адаптивной реакции заключается в том, собственно, что условный недостаток воздуха приводит к ужесточению ангиогенных стимулов.

Список литературы

1. Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al. Effect of polymorphisms in the 3' untranslated region (3' – UTR) of vascular endothelial growth factor gene on gastric cancer and peptic ulcer diseases in Japan. *MolCarcinog.* 2009. vol. 48. no. 11. P. 1030–1037.
2. Спринджук М.В., Ковалев В.А., Кончиц А.П., Демидчик Ю.Е., Фридман М.В., Богуш А.Л., Ляховский В.В. Ангиогенез: программное обеспечение для исследования феномена и вопросы количественной оценки гистологических изображений // *Врач и информационные технологии.* 2010. № 3. С. 38–46.
3. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы // *Кардиологический вестник.* 2007. № 2 (14). С. 5–14.
4. Thurton G. *Cell Tissue Res.* 2003. Vol. 314. P. 61–68.
5. Fu J., Bai P., Chen Y., Yu T., Li F. Inhibition of miR-495 Improves Both Vascular Remodeling and Angiogenesis in Pulmonary Hypertension. *J. Vasc. Res.* 2019. V. 26. P. 1–10. DOI: 10.1159/000500024.
6. Davidson S.M. A mitochondrial route to the stimulation of angiogenesis? *E. Bio. Medicine.* 2019 Apr 24. pii: S2352-3964(19)30272-5.
7. Иванов А.Н., Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22360> (дата обращения: 17.08.2019).
8. Прозоровский В. Кровеносные сосуды и рак // *Наука и жизнь.* 2006. № 9. [Электронный ресурс]. URL: https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/430354 (дата обращения: 17.08.2019).
9. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J. Biochem.* 2013. vol. 153. no. 1. P. 13–19.
10. Wustmann K., Zbinden S., Windecker S., et al. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation.* 2003. vol. 107. P. 2213–2220.
11. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Украинский кардиологический журнал.* 2011. № 4. С. 87–95.
12. Folkman J. The vascularization of tumors. *Scientific American.* 1976. Vol. 234 (5). P. 158–154.
13. Nehls V., Denzer K., Drenckhahn D. Pericyte involvement in capillary sprouting during angiogenesis in situ. *Cell and Tissue Research.* 1992. Vol. 270 (3). P. 469–474.
14. Sen S., McDonald S.P., Coates P.T., Bonder C.S. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clinical Science.* 2011. Vol. 120 (7). P. 263–283. DOI: 10.1042/CS20100429.
15. Humphries M.J., Travis M.A., Clark K., Mould A.P. Mechanisms of integration of cells and extracellular matrices by integrins. *Biochemical Society Transactions.* 2004. Vol. 32. P. 822–825.
16. Sprindzuk V.M. Angiogenesis in thyroid malignant neoplasm: State of the art and advances of the modern digital pathology and nanotechnology. *Journal of Clinical Pathology and Forensic Medicine.* 2010. Vol. 1 (3). P. 16–34.

17. Angiogenesis, the growth of new capillary blood vessels in the body, is an important natural process used for healing and reproduction [Electronic resource]. URL: <https://angio.org/about-angiogenesis> (date of access: 11.06.2019).
18. Петрова Л.В., Кушлинский Н.Е., Ильина Л.В. Фактор роста эндотелия сосудов как показатель гипоксии тканей, его возможная роль в патогенезе плоского лишая слизистой оболочки рта // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 5. С. 7–8.
19. Sen S., McDonald S.P., Coates P.T., Bonder C.S. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clinical Science*. 2011. Vol. 120 (7). P. 263–283. DOI: 10.1042/CS20100429.
20. Baburamani A., Joakim C., Walker D.W., Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol*. 2012. DOI: 10.3389/fphys.2012.00424.
21. Shyu K.-G., Chang H., Isner J.M. Synergistic effect of angiopoietin-1 and vascular endothelial growth factor on neoangiogenesis in hypercholesterolemic rabbit model with acute hind limb ischemia. *Life Sciences*. 2003. Vol. 73. P. 563–79.
22. Cao R., Brakenhielm E., Pawliuk R. et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF. *Nat. Med*. 2003. Vol. 9. P. 604.
23. Вирстюк Н.Г., Сенютович Н.Р. Роль факторов роста в патогенезе поражений печени у больных с метаболическим синдромом и хроническим бескаменным холециститом // Клиническая медицина. 2013. № 9. С. 22–25.
24. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Коновалов Р.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подход к патогенетической терапии когнитивных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 116 (9). С. 106–110. DOI: 10.17116/jnevro201611691106-110.
25. Baburamani A., Joakim C., Walker D.W., Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol*. 2012. DOI: 10.3389/fphys.2012.00424.