

## ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ АНГИОГЕНЕЗ

Куртукова М.О.<sup>1</sup>, Бугаева И.О.<sup>1</sup>, Иванов А.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, e-mail: kurtukovamaria@mail.ru;

<sup>2</sup> ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздрава России, Саратов, Россия, e-mail: lex558452@rambler.ru

---

Процесс ангиогенеза обеспечивает формирование новых кровеносных сосудов из существующих, благодаря чему осуществляется расширение и ремоделирование сосудистой сети в тканях. Физиологическая роль ангиогенеза реализуется при росте и развитии организма, а также регенеративных процессах. В то же время нарушения ангиогенеза являются важным патогенетическим звеном целого ряда заболеваний, включая онкологические процессы. В этой связи целью настоящего обзора являлось рассмотрение факторов, обеспечивающих регуляцию ангиогенеза. В статье приведены сведения о биомеханической и метаболической регуляции ангиогенеза. Особое внимание уделяется биологически активным веществам, регулирующим данный процесс. Рассматриваются как факторы, стимулирующие ангиогенез, так и его ингибиторы. Проведенный анализ литературных данных позволяет заключить, что регуляция ангиогенеза осуществляется комплексом про- и антиангиогенных сигналов биомеханической и химической природы.

---

Ключевые слова: ангиогенез, эндотелий, фактор роста эндотелия сосудов, антиангиогенные факторы.

## FACTORS REGULATING ANGIOGENESIS

Kurtukova M.O.<sup>1</sup>, Bugaeva I.O.<sup>1</sup>, Ivanov A.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: kurtukovamaria@mail.ru;

<sup>2</sup>Saratov Scientific and Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saratov, Russia, e-mail:lex558452@rambler.ru

---

Angiogenesis is the physiological process through which new blood vessels form from pre-existing vessels. Angiogenesis provides growth development and remodeling of vascular networks in tissues. The physiological role of angiogenesis is implemented with the growth and development of an organism, as well as regenerative processes in tissues. At the same time disorders of angiogenesis are an important pathogenetic link of a wide spectrum of diseases, including oncological processes. In this context, the aim of this review is to scrutinize the factors that regulate angiogenesis. The article presents modern literature data connected with a biomechanical and metabolic regulation of angiogenesis. Particular attention is given to biologically active substances that regulate this process. Factors that stimulate angiogenesis as well as its inhibitors are discussed. The analysis of published data suggests that the regulation of angiogenesis is carried out complex pro- and anti-angiogenic signals of biomechanical and chemical nature.

---

Keywords: angiogenesis, endothelium, vascular endothelial growth factor, anti-angiogenic factors.

Васкуляризация тканей может осуществляться васкулогенезом и ангиогенезом [3]. Васкулогенез представляет собой образование кровеносных сосудов из мезенхимальных клеток в эмбриогенезе или эндотелиальных клеток-предшественников, мигрирующих из красного костного мозга в постнатальном периоде (постнатальный васкулогенез) [3]. Ангиогенез – процесс формирования новых сосудов из существующих обеспечивает расширение и ремоделирование сосудистой сети [10, 15]. Ключевыми участниками ангиогенеза являются эндотелиальные клетки, которые за счет миграции и пролиферации, а также взаимодействия с клетками других типов (в частности, перицитами) обеспечивают формирование новых кровеносных сосудов [2, 10]. В обычных условиях во взрослом организме интенсивность ангиогенеза невелика. Его резкая активация происходит при

росте и развитии организма, регенераторных процессах, включая заживление ран [22]. В то же время нарушения ангиогенеза представляют собой важное патогенетическое звено целого ряда заболеваний. В частности, повышение интенсивности ангиогенеза отмечается в опухолях, что способствует их росту и метастазированию [14, 26, 32]. В этой связи целью настоящего обзора являлось рассмотрение факторов, обеспечивающих регуляцию ангиогенеза.

В настоящее время не существует единой классификации регуляторов ангиогенеза, однако в соответствии с их природой все факторы, оказывающие влияние на рост кровеносных сосудов, могут быть разделены механические (биомеханические) и химические [5, 10, 31]. Химические факторы, в свою очередь включают широкий спектр биологически активных веществ, которые могут как стимулировать, так и угнетать ангиогенез, и метаболиты [3].

### **Биомеханические факторы, регулирующие ангиогенез**

Эндотелиальные клетки подвергаются различным механическим воздействиям, связанных с током крови: напряжению сдвига, трансэндотелиальному току жидкости, циклической деформации и др. Было показано, что параметры гемодинамики регулируют ангиогенные реакции эндотелиальных клеток [8, 15]. Согласно современным представлениям постоянный ламинарный ток крови (постоянное напряжение сдвига) способствует ангиогенной стабилизации сосудов, что обеспечивает как завершение активного ангиогенеза, так и поддержанию ангиогенного покоя. Напротив, турбулентный ток крови, неадекватные параметры напряжения сдвига, повышение трансэндотелиального тока жидкости представляют собой факторы, способствующие активации ангиогенеза. В настоящее время установлено, что биомеханические факторы изменяют экспрессию генов и регулируют не только миграцию, пролиферацию и апоптоз эндотелиальных клеток, но и продукцию ими химических ангиогенных факторов [14, 25, 33].

### **Биологически активные вещества, стимулирующие ангиогенез**

Биологически активные вещества, оказывающие влияние на прорастание сосудов, в зависимости от оказываемого эффекта разделяют на стимуляторы и ингибиторы [3]. Стимулируют рост сосудов семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), близкие к нему плацентарные факторы роста (PlGF- 1,2), основной фактор роста фибробластов (FGF-2), ангиопоэтины (ANGPT-1,2), интерлейкин-8 (IL-8), тромбоцитарные факторы роста (PDGF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF-бета) и другие [16].

Представители семейства VEGF и близкие к нему PlGF играют ключевую роль среди стимуляторов прорастания сосудов. Семейство VEGF включает 5 представителей VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. VEGF-A связывается с рецепторами VEGF (VEGFR) первого

типа и VEGFR-2. VEGF-C и VEGF-D, но не VEGF-A, являются лигандами для третьего рецептора VEGFR-3. VEGF-A стимулирует пролиферацию, миграцию и обеспечивает выживание эндотелиальных клеток. Большинство его эффектов связано с активацией рецепторов VEGFR-2 [22]. VEGF-C способствует формированию анастомозов между растущими сосудами [39]. Плацентарные факторы роста PlGF-1 и -2 способны взаимодействовать с VEGFR-1 и конкурентно связывая этот рецептор потенцируют эффекты взаимодействия VEGF-A с VEGFR-2 [34].

Факторы роста фибробластов и, в первую очередь, FGF2, взаимодействуя с рецепторами – FGFR-1-4 являются мощными митогенами для эндотелиальных клеток, а также стимулирует их миграцию [6].

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) также оказывает стимулирующее влияние на прорастание кровеносных сосудов, через увеличение продукции IL-8. Кроме того, *in vitro* была продемонстрирована способность IGF-1 стабилизировать новообразованные сосуды [21].

IL-8 является независимым VEGF-стимулятором ангиогенеза, который действует через рецепторы CXCR-2, стимулируя пролиферацию, миграцию и выживание эндотелиальных клеток [27].

Тромбоцитарный фактор роста PDGF-BB, малые дозы TGF-бета, гепаринсвязывающий подобный эпидермальному фактор роста (EGF-HB) способствуют стабилизации образованных сосудов [13].

ANGPT-1 и -2 опосредуют свое действие через рецепторы эндотелиальных клеток Tie-2. ANGPT-1 способствует выживанию эндотелиальных клеток, образованию контактов между ними, взаимодействию с перицитами, что стабилизирует образованные сосуды. ANGPT-2 является антагонистом ANGPT-1 и препятствует стабилизации сосудов. Его эффект на ангиогенез в целом зависит от концентрации VEGF-A. В отсутствии VEGF-A ANGPT-2 вызывает апоптоз и способствует регрессии сосудистого русла, напротив, при повышении концентрации VEGF-A – стимулирует ангиогенез [28].

#### **Биологически активные вещества, ингибирующие ангиогенез**

На сегодняшний день описан ряд биологически активных веществ, которые ингибируют ангиогенез. Тромбоспондины-1,2 (TSP-1,2), вазогин-1 (VASH-1), ангиостатины, эндостатин являются примерами медиаторов, которые ингибируют ангиогенез.

TSP-1 стал одним из первых, описанных в литературе, эндогенных ингибиторов ангиогенеза. Тромбоспондины представляют собой гликопротеиды межклеточного матрикса. TSP-1 и -2 обладают выраженной антиангиогенной активностью, которая реализуется как

за счет прямого воздействия на эндотелиальные клетки, так и за счет подавления активности проангиогенных факторов. Прямое действие TSP-1,2 подавляет миграцию, пролиферацию и индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток. Было продемонстрировано, что TSP-1 проявляет антагонизм к VEGF, связывая VEGF и препятствуя его выходу из межклеточного матрикса, а также подавляя фосфорилирование VEGFR-2 [24]. Кроме того, TSP-1 связывает и модулирует активность / биодоступность и других стимуляторов ангиогенеза FGF-2, PDGF и др. [32].

Ангиостатины представляют собой протеолитические фрагменты плазминогена, которые обладают способностью подавлять ангиогенез опухоли [26]. Ангиостатины снижают миграцию, пролиферацию и увеличивает апоптоз эндотелиальных клеток, а также снижают продукцию VEGF в клетках опухоли [35]. Ангиостатины образуются в плазме, межклеточном матриксе и на поверхности клеток при участии матриксных металлопротеаз, катепсина, эластазы нейтрофилов [36].

Эндостатин представляет собой С-концевой фрагмент коллагена XVIII, который образуется в результате протезной активности, обусловленной прорастанием кровеносных сосудов. Эндостатин ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток и тубулогенез [9, 37].

Вазогинбин-1 (VASH-1) образуется в эндотелиальных клетках при действии VEGF, FGF-2. Однако индукции VASH-1 в эндотелиоцитах не происходит в гипоксических условиях или в присутствии воспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1. VASH-1 ингибирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, негативно регулируя экспрессию VEGFR-2 [30].

Ингибирующие эффекты на ангиогенез были также выявлены у ряда цитокинов, в частности, у IL-4 и гамма-интерферона [19, 20].

### **Метаболическая регуляция ангиогенеза**

Основной функцией сердечно-сосудистой системы является доставка тканям кислорода и питательных веществ, поэтому регуляция состояния сосудистой сети осуществляется рядом метаболических условий. При этом ключевое значение среди метаболитов имеет кислород, а гипоксия тканей является одним из основных индукторов образования новых кровеносных сосудов [23].

Под влиянием гипоксии в клетках происходит активация семейства транскрипционных факторов – индуцируемого гипоксией фактора первого типа (HIF-1-альфа) и второго типа (HIF-2-альфа). Эти транскрипционные факторы запускают синтез ряда стимуляторов ангиогенеза, в частности VEGF [4, 17]. Следует отметить, что HIF обеспечивают регуляцию синтеза не только VEGF, а целого ряда стимуляторов ангиогенеза, в частности, PlGF,

ANGPT-1 и -2, FGF-2, TGF-бета, IL-8, PDGFB и других [12, 13, 40]. Кроме того, напряжение кислорода модулирует продукцию антиангиогенных факторов, таких, как эндостатин и TSP1 [18, 24].

Активные формы кислорода также являются значимыми регуляторами ангиогенеза. [38]. Избыточная продукция активных форм кислорода представляет собой универсальный механизм возникновения патологических клеточных реакций, который реализуется при целом ряде заболеваний [1]. АФК стимулируют индукцию VEGF в различных типах клеток, включая гладкомышечные и эндотелиальные клетки, а также способствуют их пролиферации и миграции [38]. Кроме того, АФК являются одним из внутриклеточных сигнальных путей реализации эффектов VEGF, FGF и ANG-1 [11].

Продукты гликолиза также являются посредниками перехода эндотелиальных клеток от фенотипа ангиогенного покоя к активному ангиогенезу [7]. В частности, показано, что лактат является одним из стимуляторов ангиогенеза. Повышенная концентрация лактата потенцирует активацию Tie-2 (рецепторов ANGPT) и VEGFR-2 [29].

### **Заключение**

Проведенный анализ данных литературы позволяет заключить, что ангиогенез регулируется сложной системой сигнальных механизмов. Смена периодов ангиогенного покоя и активного ангиогенеза обеспечивается комплексом гемодинамических и метаболических условий, а также балансом про- и антиангиогенных биологически активных веществ. Биомеханическая и метаболическая регуляция ангиогенеза находится в тесном сопряжении с продукцией биологически активных веществ, влияющих на рост сосудов. Кроме того, биомеханические и метаболические условия способны изменять чувствительность эндотелиальных клеток к про- и антиангиогенным биологически активным веществам. Комплексная регуляция различными факторами обеспечивает четкую координацию ангиогенных процессов, что необходимо для ремоделирования сосудистого русла в соответствии с потребностями тканей в кровоснабжении. Коррекция дисрегуляции ангиогенеза в патологических условиях может выступать в качестве точки приложения терапевтических стратегий при различных заболеваниях, в том числе онкологических.

### **Список литературы**

1. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Н. Швалев и др. // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т.43, № 4. – С. 73–93.

2. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А.Н. Иванов, А.А. Гречихин, И.А. Норкин и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-11.
3. Adair T.H., Montani J.P. Angiogenesis. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. –82 p.
4. Ahluwalia A., Tarnawski A.S. Critical role of hypoxia sensor – HIF-1 $\alpha$  in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing // Curr. Med. Chem. – 2012. – V.19, № 1. – P. 90-97.
5. Ando J., Yamamoto K. Effects of shear stress and stretch on endothelial function // Antioxid. Redox. Signal. – 2011. – V.15, № 5. – P. 1389-1403.
6. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis / C. Lieu, J. Heymach, M. Overman et al. // Clin. Cancer. Res. – 2011. – V.17, № 19. – P. 6130-6139.
7. Cantelmo A.R., Brajic A., Carmeliet P. Endothelial metabolism driving angiogenesis: emerging concepts and principles // Cancer. J. – 2015. – V.21, № 4. – P. 244-249.
8. Chouinard-Pelletier G., Jahnsen E.D., Jones E.A. Increased shear stress inhibits angiogenesis in veins and not arteries during vascular development // Angiogenesis. – 2013. – V.16, № 1. – P. 71-83.
9. Endostatin's emerging roles in angiogenesis, lymphangiogenesis, disease, and clinical applications / A. Walia, J.F. Yang, Y.H. Huang et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 2015. – V.12. – P. 4165.
10. Egginton S. Physiological factors influencing capillary growth // Acta. Physiol. (Oxf). – 2011. – V.202, № 3. – P. 225-239.
11. Endothelial NADPH oxidase 4 mediates vascular endothelial growth factor receptor 2-induced intravitreal neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity / H. Wang, Z. Yang, Y. Jiang et al. // Mol. Vis. – 2014, № 20. – P. 231-241.
12. Epigenetic control of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -dependent expression of placental growth factor in hypoxic conditions / L. Tudisco, F. Della Ragione, V. Tarallo et al. // Epigenetics. – 2014. – V.9, № 4. – P. 600-610.
13. Ferulic acid augments angiogenesis via VEGF, PDGF and HIF-1 alpha / C.M. Lin, J.H. Chiu, I.H. Wu et al. // J. Nutr. Biochem. – 2010. – V.21, № 7. – P. 627-633.
14. Flow shear stress regulates endothelial barrier function and expression of angiogenic factors in a 3D microfluidic tumor vascular model / C.F. Buchanan, S.S. Verbridge, P.P. Vlachos et al. // Cell. Adh. Migr. – 2014. – V.8, № 5. – P. 517-524.
15. Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting / P.A. Galie, D.H. Nguyen, C.K. Choi et al.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2014. – V.111, № 22. – P. 7968-7973.

16. Gacche R.N., Meshram R.J. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – V.1846, № 1. – P. 161-179.
17. Hashimoto T., Shibasaki F. Hypoxia-inducible factor as an angiogenic master switch // *Front Pediatr.* – 2015. – V.3. – P. 33.
18. Hypoxia simultaneously inhibits endostatin production and stimulates vascular endothelial growth factor production by cultured human endometrial stromal cells / K. Nasu, M. Nishida, J. Fukuda et al. // *Fertil. Steril.* –2004. – V.82, № 3. – P.756-759.
19. Inhibition of angiogenesis by interleukin-4 gene therapy in rat adjuvant-induced arthritis / C.S. Haas, M.A. Amin, B.B. Allen et al. // *Arthritis Rheum.* –2006. – V.54, № 8. – P. 2402-2414.
20. Interferon gamma counteracts the angiogenic switch and induces vascular permeability in dextran sulfate sodium colitis in mice / L. Haep, N. Britzen-Laurent, T.G. Weber et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* –2015. – V.21, № 10. – P. 2360-2371.
21. Jacobo S.M., Kazlauskas A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) stabilizes nascent blood vessels // *J. Biol. Chem.* – 2015. – V.290, № 10. – P. 6349-6360.
22. Johnson K.E., Wilgus T.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair // *Adv. Wound Care.* – 2014. – V.3, № 10. – P. 647-661.
23. Krock B.L., Skuli N., Simon M.C. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil // *Genes Cancer.* – 2011. – V.2, № 12. – P. 1117-1133.
24. Lawler P.R., Lawler J. Molecular basis for the regulation of angiogenesis by thrombospondin-1 and -2 // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – V.2, № 5. – P. a006627.
25. Nuclear envelope proteins Nesprin2 and LaminA regulate proliferation and apoptosis of vascular endothelial cells in response to shear stress / Y. Han, L. Wang, Q.P. Yao et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – V.1853, № 5. – P. 1165-1173.
26. Numerical simulation of the inhibitory effect of angiostatin on metastatic tumor angiogenesis and microenvironment / G. Zhao, W. Yan, E. Chen et al. // *Bull. Math. Biol.* – 2013. – V.75, № 2. – P. 274-287.
27. Rogers M.S., D'Amato R.J. Common polymorphisms in angiogenesis // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – V.2, № 11. – P. a006510.
28. Role of the angiopoietin/Tie system in pregnancy / D. Kappou, S. Sifakis, A. Konstantinidou et al. // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – V.9, № 4. – P. 1091-1096.
29. Ruan G.X., Kazlauskas A. Lactate engages receptor tyrosine kinases Axl, Tie2, and vascular endothelial growth factor receptor 2 to activate phosphoinositide 3-kinase/Akt and promote angiogenesis / *J. Biol. Chem.* –2013. – V.288, № 29. – P. 21161-2172.

30. Sato Y. The vasohibin family: a novel family for angiogenesis regulation // *J. Biochem.* – 2013. – V.153, № 1. – P. 5-11.
31. Shear stress regulated gene expression and angiogenesis in vascular endothelium / J.W. Wragg, S. Durant, H.M. McGettricket al. // *Microcirculation.* – 2014. – V.21, № 4. – P. 290-300.
32. Targeting tumor angiogenesis with TSP-1-based compounds: rational design of antiangiogenic mimetics of endogenous inhibitors / G. Taraboletti, M. Rusnati, L. Ragona et al. // *Oncotarget.* – 2010. – V.1, № 7. – P. 662-673.
33. The control of endothelial cell adhesion and migration by shear stress and matrix-substrate anchorage / J. Teichmann, A. Morgenstern, J. Seebachet al. // *Biomaterials.* – 2012. – V.33, № 7. – P. 1959-1969.
34. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia / P. Nikuei, K. Malekzadeh, M. Rajaei et al. // *Iran J. Reprod. Med.* – 2015. – V.13, № 5. – P. 251-262.
35. Tumour angiogenesis and angiogenic inhibitors / L. Yadav, N. Puri, V. Rastogi et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – V.9, № 6. – P. XE01-XE05.
36. Tykhomyrov A.A., Shram S.I., Grinenko T.V. Role of angiostatins in diabetic complications // *Biomed. Khim.* – 2015, № 61, № 1. – P. 41-56.
37. Unraveling the mysteries of endostatin / Y. Fu, H. Tang, Y. Huang et al. // *IUBMB Life.* – 2009. – V.61, № 6. – P. 613-626.
38. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy // *Cancer Lett.* – 2008. – V.266, № 1. – P. 37-52.
39. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing Notch signaling / T. Tammela, G. Zarkada, H. Nurmi et al. // *Nat. Cell. Biol.* – 2011. – V.13, № 10. – P. 1202-1213.
40. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – V.2015. – P. 549412.

**Рецензенты:**

Антипова О.Н., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов;

Пронина Е.А., д.м.н., зав. кафедрой медико-биологических дисциплин Саратовского медицинского института «РЕАВИЗ», г. Саратов.