

## АНГИОГЕНЕЗ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

**И.С. Васильев<sup>1,2</sup>, С.А. Васильев<sup>1,2</sup>, И.А. Абушкин<sup>1,3,4</sup>, А.Г. Денис<sup>5</sup>,  
О.А. Судейкина<sup>6</sup>, В.О. Лапин<sup>3</sup>, О.А. Романова<sup>7</sup>, Ю.С. Васильев<sup>1,2</sup>,  
В.С. Васильев<sup>1,2</sup>, И.А. Карпов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,

<sup>2</sup>Центр «ПЛАСТЭС», г. Челябинск,

<sup>3</sup>Центр медицинских лазерных технологий, г. Челябинск,

<sup>4</sup>Городская клиническая больница № 1, г. Челябинск,

<sup>5</sup>Детская областная клиническая больница, г. Тверь,

<sup>6</sup>Областная детская больница, г. Липецк,

<sup>7</sup>Челябинская областная детская клиническая больница, г. Челябинск

**Цель.** Рассмотреть теоретические аспекты процесса ангиогенеза человека в физиологических и патологических условиях. **Материалы и методы исследования.** Анализ современной научной литературы по проблеме ангиогенеза. **Результаты.** Определены механизмы формирования новой сосудистой сети в физиологических условиях посредством отлаженного взаимодействия между стимуляторами и ингибиторами роста. Рассмотрены вопросы нарушения ангиогенеза при различных патологических процессах, которые могут происходить как по типу гипорегуляции, так и по типу гиперрегуляции. Разбалансирование ангиогенеза приводит к развитию заболеваний, которые возникают как в результате избыточного формирования сосудов (злокачественные опухоли, диабетическая ретинопатия, ревматоидный артрит), так и вследствие гипоангиогенеза (патология коронарных сосудов, инсульт, длительно незаживающие раны). Выявлены перспективные направления лечения таких заболеваний путем регуляции патологического ангиогенеза. **Заключение.** Нарушения ангиогенеза лежат в основе развития заболеваний, поражающих более одного миллиарда людей. Детальное изучение процесса ангиогенеза позволяет лучше понять механизм формирования новых сосудов в физиологических условиях, уточнить патогенез некоторых заболеваний, разработать меры их профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** ангиогенез, сосудистые аномалии, ангиодисплазии, сосудистые мальформации, младенческая гемангиома.

### Введение

Регуляция ангиогенеза осуществляется за счет стимуляторов и ингибиторов роста, а также за счет эндотелиальных клеток и перicyтов [4, 19]. Эндотелиальные клетки выстилают внутреннюю поверхность сосудов всего организма. Перicyты располагаются по периферии эндотелиальных клеток и играют важную роль в ангиогенезе, синтезируя целый ряд вазоактивных веществ [6, 8]. На стадии раннего эмбрионального развития островки кроветворения представлены предшественниками клеток крови (гемопоэтическими клетками) и предшественниками эндотелиальных клеток (ангиобластами), дифференцирующимися из мезодермы [1]. Формирование новых сосудов происходит через стадии индукции, дифференцировки и организации ангиобластов. Поначалу этот процесс носит хаотичный характер, но затем осуществляется его упорядочивание за счёт резорбции одних сосуди-

стых ветвей и развития других. В период внутриутробного развития и в постнатальном периоде происходит формирование новых отростков из уже существующих сосудов с формированием богато разветвленной сети, которая подвергается ремоделированию несколько раз, пока не сформируется зрелая сосудистая система [9]. Ангиобласты, высвобождающиеся из костного мозга, дифференцируются в эндотелиоциты и участвуют как в физиологическом, так и патологическом неангиогенезе. Способность организма спонтанно формировать коллатеральные сосуды является важным фактором, определяющим тяжесть остаточной тканевой ишемии. Неоваскуляризация сердечной или скелетной мышцы, находящейся в состоянии ишемии, может быть достаточной для сохранения их целостности и функции, что позволяет поддерживать нормальную перфузию тканей всего организма в целом. У взрослого организма ги-

поксия и воспаление считаются основными факторами, стимулирующими неоваскуляризацию [10, 16]. Наряду с этим, замедленная или чрезмерная васкуляризация может существенно нарушить функцию органа и часто приводит к развитию заболевания. При артритах новые коллатерали прорастают в сустав и повреждают хрящ, в то время как неоваскуляризация сетчатой оболочки глаза при диабете является причиной слепоты. Неконтролируемый ангиогенез может приводить к псориазу и развитию младенческих гемангиом у детей, при которых количество вновь образованных сосудов значительно превышает метаболические потребности тканей. Кроме этого, опухолевый рост и метастазирование являются зависимыми от ангиогенеза [44]. Растущая опухоль нуждается в развитии капиллярной сети, обеспечивающей питание и оксигенацию. В результате новые внутриопухолевые сосуды создают путь для попадания в общий кровоток опухолевых клеток и метастазированию в отдаленные органы [37, 42].

#### **Физиологический ангиогенез**

Ангиогенез – это комплексный процесс, реализующийся путем взаимодействия между клетками, растворимыми факторами роста и компонентами экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [16]. Создание новой сосудистой сети проходит в несколько этапов: освобождение протеаз из активированных эндотелиальных клеток (ЭК), деградация базальной мембраны, миграция ЭК в интерстициальное пространство, их пролиферация с формированием просвета сосуда. Далее происходит создание новой базальной мембраны с привлечением перицитов, слияние вновь образованных сосудов и запуск кровотока. Органоспецифические сосудистые структуры могут формироваться за счет целенаправленного спрутинга. При таком механизме каждый новый сосуд формируется в тканях путем получения стимулирующих и ингибирующих сигналов. Как альтернатива, беспорядочный спрутинг заключается в создании обширной сосудистой сети с последующей резорбцией и remodelированием сосудов. Последние исследования подтвердили существование обоих этих механизмов [41].

Тубулярный морфогенез зависит от функциональной специализации клеток и опосредуется через их прямую миграцию за счет филоподий. ЭК, расположенные на конце растущих сосудов, внедряются в ткань множественными филоподиями, и вслед за этим

стебельковые клетки пролиферируют и формируют просвет сосуда. Направление миграции верхушечных клеток зависит от градиента концентрации васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) на концах филоподий. По-видимому, активация VEGF рецептора-2 (VEGFR-2) приводит к различным функциональным ответам в верхушечных клетках, стимулируя их миграцию путем роста филоподий, и в стебельковых клетках, стимулируя их пролиферацию и формирование сосудистой системы [23]. Дисбаланс между этими двумя процессами может приводить к образованию аномальных сосудистых сетей при патологии. Инвагинационный ангиогенез подразумевает процесс, при котором новая сосудистая сеть образуется и развивается из уже существующих сосудов посредством формирования множественных вдавлений в их стенке [18]. Ангиогенез путем спрутинга является длительным процессом, характеризующимся интенсивной пролиферацией эндотелиальных клеток, деградацией экстрацеллюлярного матрикса и повышением сосудистой проницаемости, в то время как инвагинационный ангиогенез не сопровождается пролиферацией ЭК и характеризуется низким уровнем сосудистой проницаемости. Последние исследования показали, что первоначально капиллярная сеть формируется путем спрутинга с последующим переходом в фазу инвагинационного ангиогенеза.

Предполагаемыми активаторами спрутинга являются ангиопоэтины и их Tie-рецепторы, тромбоцитарный фактор роста (PDGF-B), эфрины (Eph-B) и их рецепторы [21], которые, вероятно, также могут влиять на remodelирование сосудов. Первым активатором ангиогенеза очевидно является VEGF, а ангиотензины, так же как эфрины и их рецепторы регулируют процессы инвагинации на более поздних стадиях [12, 30]. VEGF стимулирует формирование нового капиллярного сегмента посредством вовлечения перицитов и гладкомышечных клеток [2]. Указанные периэндотелиальные клетки важны для целостности формирующихся сосудов. В частности, для перицитов описаны три основные функциональные роли: сократимость, регуляция активности ЭК и макрофагов [39]. Известно, что взаимодействие Tie-2 и ангиопоэтина-1 поддерживает межклеточные связи ЭК, стабилизирует сосудистую стенку и способствует формированию сосуда. Для осуществления

ангиогенеза необходимо, чтобы произошли серьезные изменения в архитектонике сосуда. Неактивированные сосуды формируются за счет внутренней выстилки ЭК, базальной мембраны, состоящей из ламинина и фибронектина, слоя периваскулярных клеток, перicyтов в капиллярах и гладкомышечных клеток в крупных венах и артериях. Дестабилизация этого процесса происходит за счет секреции ЭК металлопротеиназы (MMPs), которая разрушает базальную мембрану, расщепляет экстрацеллюлярный матрикс и создает дополнительное пространство для роста коллатеральных сосудов [38], и за счет секреции ангиопоэтина-2, стимулирующего отсоединение перicyтов. Другая система, играющая ключевую роль в миграции и инвазии ЭК в фибриновый матрикс, представлена тканевым активатором плазминогена (t-PA) и урокиназным активатором плазминогена (u-PA), которые обеспечивают взаимодействие между интегринами и рецепторами u-PA. Фибрин является субстратом, к которому адгезируются вновь сформированные ЭК с последующей миграцией и формированием новых сосудов.

В настоящее время открыт целый ряд ингибиторов ангиогенеза, представляющий собой продукты деградации протеинов экстрацеллюлярного матрикса или протеаз системы гемостаза. Первоначально были открыты ангиостатин и эндостатин. Ангиостатин оказывает антиангиогенную активность за счет индуцирования эндотелиального апоптоза, в то время как эндостатин ингибирует VEGF-индуцированную миграцию и апоптоз [20]. В процессе созревания сосудов формируется новая базальная мембрана за счет эндотелия, а периваскулярные клетки привлекаются за счет секреции ангиопоэтина-1. Целый ряд функций предложен для перicyтов: измерение гемодинамических сил, регуляция капиллярного кровотока и морфогенез кровеносных сосудов. Привлечение перicyтов опосредуется PDGF-B, который выделяется из ЭК, расположенных на окончаниях формирующихся сосудов [22]. Моноциты и макрофаги также вносят свой вклад в формирование капилляров. Связь между ними и ЭК осуществляется по двум направлениям: рост капилляра опосредуется присутствием моноцитов, в свою очередь ЭК может влиять на мобильность моноцита. Этот процесс стимулируется VEGFR-1, который обильно экспрессируется моноцитами. Для формирования новых капилляров

необходима миграция ЭК. Поскольку существует механическое сопротивление тканей, ЭК должны прокладывать себе «путь» деградацией экстрацеллюлярного матрикса. Этот процесс может происходить за счет моноцитов и макрофагов, которые хорошо оснащены для проникновения в ткани, а также вырабатывают растворимые проангиогенные факторы, способствующие капиллярной пенетрации и приживлению ангиобластов костного мозга [11]. Адгезия циркулирующих в кровеносном русле моноцитов к активированным ЭК коллатеральных артериол является ключевым моментом ангиогенеза. Основными медиаторами подобных процессов являются селектины, молекулы межклеточной адгезии эндотелиальных клеток (ICAM-1, ICAM-2) и интегрины моноцитов (Mac-1, LFA-1). Такие факторы как VEGF, которые предположительно выделяются ЭК, обладают способностью стимулировать экспрессию интегринов на моноцитах и повышают клеточную адгезию. Взаимодействие моноцитов с эндотелием коллатеральных капилляров является комплексным многоступенчатым процессом. После первоначального взаимодействия с эндотелием, регулируемым несколькими селектинами, прочная адгезия моноцита ЭК осуществляется за счет интегринов. Интегрины взаимодействуют с соответствующими адгезивными молекулами, расположенными на поверхности ЭК главным образом с ICAM-1, ICAM-2 и VCAM-1, сгруппированных в локальных адгезивных комплексах [28]. В процессе инвазии моноциты дифференцируются в макрофаги с появлением типичных признаков воспаления, характеризующие первую фазу ангиогенеза. В дальнейшем преобладает клеточная пролиферация в основном гладкомышечных клеток и адвентициальных фибробластов, а также эндотелиоцитов с выраженным тканевым ремоделированием [36]. Процесс ангиогенеза строго контролируется стимулирующими и ингибирующими сигналами. Негативная регуляция в основном осуществляется протеолитическими фрагментами и большими протеинами, хорошо известными представителями которых являются ангиостатин и эндостатин [5]. Позитивная регуляция осуществляется семейством васкулоэндотелиального фактора роста и ангиопоэтинами [3]. Одним из наиболее важных и сильных ангиогенных факторов является VEGF-A [40]. При целом ряде опухолей VEGF-A кор-

релирует с усиленным кровоснабжением и плохим прогнозом [43]. VEGF-A индуцирует пролиферацию ЭК, экспрессию тканевых факторов и металлопротеиназ, формирование просвета сосудов и их проницаемость [7]. VEGFR-2 предположительно регулирует основную часть следующих процессов: пролиферацию и миграцию, мобилизацию ионов кальция, продукцию простаглицлина (PGI<sub>2</sub>), продукцию окиси азота, активность фосфатидилинозитола 3-киназы (PI3K)/Akt. Функция VEGFR-1 связана с миграцией ЭК и моноцитов. Гипоксия вызывает экспрессию факторов индуцируемых гипоксией 1 и 2 (HIF-1 and HIF-2) и повышает транскрипцию факторов для VEGF [26, 31]. Васкулоэндотелиальный фактор роста, секретируемый в состоянии гипоксии, связывается с рецепторами на поверхности ЭК. Таким образом, гипоксическая стимуляция VEGF обеспечивает компенсаторный механизм, благодаря которому ткани повышают свою оксигенацию посредством индукции роста кровеносных сосудов. Напротив, нормоксия понижает продукцию VEGF и приводит к регрессии некоторых вновь образованных кровеносных сосудов. Благодаря этим противоположным процессам, васкуляризация точно соответствует метаболическим потребностям тканей. Несмотря на то, что гемодинамические силы, такие как раневой стресс, являются фундаментальными для ремоделирования, тканевая гипоксия, очевидно, играет критическую роль в координационной экспрессии всех вышеперечисленных факторов роста. Как только оксигенация достигает нормального уровня, они быстро уменьшаются, что приводит к снижению уровня HIF [27]. Вероятно VEGF, ангиопоэтины, PDGF, эфрины, эритропоэтин и дополнительные факторы роста действуют координированно и сообща.

Несмотря на изобилие ангиогенных факторов в различных тканях, обновление ЭК в здоровом организме взрослого человека находится на низком уровне. Поддержание эндотелиального покоя осуществляется за счет негативной эндогенной регуляции. Причем позитивная и негативная регуляция часто сосуществуют в тканях с выраженным ангиогенезом. Эти наблюдения позволяют выдвинуть гипотезу о том, что пролиферация эндотелия зависит от баланса между оппозиционными регуляторами [29]. При доминировании позитивных регуляторов происходит активация пролиферации эндотелия, а негативные регу-

ляторы приводят эндотелий в состояние покоя. Таким образом, процесс ангиогенеза может быть разделен на активную фазу (инициацию и прогрессирование ангиогенного процесса) и фазу угасания (прекращение роста и стабилизации сосудов). Пока недостаточно ясно, происходит ли фаза угасания в результате повышенной регуляции ингибиторов или вследствие истощения позитивных регуляторов.

Описан целый ряд эндогенных ингибиторов ангиогенеза, которые воздействуют на ЭК и вызывают блокирование их миграции, пролиферации и/или их способности к формированию функционально полноценных капилляров. К ним относятся протеины, такие как ангиостатин, тромбоцитарный фактор-4 (PF-4), тромбоспондин-1 (TSP-1), интерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ), тканевой ингибитор металлопротеиназы (TIMPs), ингибиторы активации плазминогена (PAIs) и др. Поскольку эндотелий является структурой, которая удерживает жидкость и макромолекулы в кровеносном русле, он является ключевым регулятором проницаемости плазмы. Как только ЭК повышают адгезию протеинов, что приводит к адгезии лейкоцитов и экстравазации в процессе воспаления, фармакологические препараты, специфически ограничивающие ответ ЭК на воспаление, могут быть полезны при лечении воспалительных заболеваний, таких как острая легочная травма, ревматоидный артрит и псориаз.

#### Патологический ангиогенез

Сосудистые аномалии разделяются на две большие группы: мальформации и опухоли. Сосудистые мальформации возникают в результате аберрантного развития сосудистых элементов в процессе эмбриогенеза и созревания плода [14, 15, 24]. Они могут затрагивать один тип сосудов (капиллярные, артериальные, венозные, лимфатические) или быть комбинированными [13, 27]. Развитие ангиогенез-зависимых нарушений зависит от ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [17, 34]. Его чрезмерная деградация в результате воздействия металлопротеиназ приводит к структурной нестабильности сосудов, вызывая нарушения центральной нервной системы. Артерио-венозные мальформации головного мозга человека (BAVMs), например, ассоциируются с аномальной экспрессией металлопротеиназы и ее ингибиторами (TIMPs), результирующий баланс между MMPs и TIMPs может определять клиническое течение не-

стабильных сосудистых новообразований. Деградация ЭЦМ посредством металлопротеиназы 9 (ММР-9) очевидно является критическим моментом ангиогенеза и сосудистого ремоделирования. Высокий уровень ММР-9 обнаруживается в аневризмах и артериях пораженных атеросклерозом. Высокий уровень экспрессии VEGF и его рецепторов был обнаружен при BAVMs. Таким образом, нарушение экспрессии MMPs и VEGF вносит общий вклад в формирование патологического фенотипа. У пациентов с сосудистыми мальформациями отмечается повышенный уровень MMPs, bFGF и VEGF в моче, что следует принимать во внимание при назначении антиангиогенных препаратов для подавления прогрессирования этих заболеваний [25, 32, 33, 35].

Злокачественная опухоль может оставаться в состоянии ремиссии в течение многих лет при условии поддержания баланса между пролиферацией и апоптозом, чего можно достичь путем подавления или введения ингибиторов ангиогенеза. При нарушении баланса происходит запуск ангиогенеза, что приводит к росту опухоли. Поскольку нормальные ЭК генетически стабильны, ангиогенная терапия изначально считалась неэффективной. Первые исследования ксенотрансплантатов подтвердили теоретические предположения широко распространенной активности, ограниченной токсичности и отсутствия резистентности [27]. Химеотерапия индуцирует гибель опухолевой клетки, снижая выработку про-ангиогенных пептидов, что приводит к уменьшению васкуляризации опухоли с повышением ее гипоксии, тем самым стимулируя экспрессию VEGF, что, в свою очередь, может стимулировать ангиогенез. Ряд исследований подтвердил, что комбинация анти-VEGF с химиотерапией усиливает эффективность противоопухолевого лечения. Комбинация малых и частых доз химиотерапии с препаратами, специфически повреждающими опухолевые ЭК, эффективнее контролируют рост опухоли по сравнению с монотерапией цитостатиками [32].

Доклинические и клинические исследования терапевтического ангиогенеза демонстрируют, что VEGF-индуцированный сосудистый рост не является беспорядочным и безграничным, но, напротив, ограничен зонами ишемии. Полученные данные подтверждают, что фундаментальный механизм, благодаря

которому обеспечивается коллатеральная терапевтическая неоваскуляризация, осуществляется путем снабжения цитокиновыми препаратами пациентов, которые в силу старческого возраста, диабета, гиперхолестеринемии или других невыявленных факторов утратили способность к необходимому повышению уровня цитокинов в ответ на тканевую ишемию [4].

**Заключение.** Детальное изучение процесса ангиогенеза позволяет лучше понять механизм формирования новых сосудов в физиологических условиях, уточнить патогенез некоторых заболеваний, разработать меры их профилактики и лечения.

### Литература

1. Ангиогенез и васкулоэндотелиальный фактор роста, роль в патологии желудочно-кишечного тракта / О.В. Завьялова, Ю.М. Спиваковский, Н.Б. Захарова и др. // *Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология.* – 2014. – Вып. 110. – № 10. – С.77–82
2. Бурлев, В.А., Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор) / В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, Н.А. Ильясова // *Пробл. репрод.* – 2008. – № 3. – С. 15–22.
3. Гавриленко, Т.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко // *Украин. кардиол. журнал.* – 2011. – № 4. – С. 87–95.
4. Куртукова, М.О. Факторы, регулирующие ангиогенез / М.О. Куртукова, И.О. Бугаева, А.Н. Иванов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 5. – С. 246.
5. 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.
6. Повещенко, О.В. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза / О.В. Повещенко, А.Ф. Повещенко, В.И. Коненков // *Успехи физиол. наук.* – 2012. – Т. 43, № 3. – С. 48–61.
7. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин, С.А. Шейн, А.А. Корчагина, О.И. Гурина // *Вестн. РАМН.* – 2012. – № 2. – С. 23–33.
8. *Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations /*

- T. Hashimoto, G. Wen, M.T. Lawton et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 925–931.
9. Adair, T.H. *Angiogenesis. San Rafael (CA)* / T.H. Adair, J.P. Montani // *Morgan & Claypool Life Sciences*, 2010. – 82 p.
10. Ahluwalia, A. *Critical role of hypoxia sensor – HIF-1 $\alpha$  in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing* / A. Ahluwalia, A.S. Tarnawski // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 90–97.
11. *An giotatin and endostatin inhibit endothelial cell migration in response to FGF and VEGF without interfering with specific intracellular signal transduction pathways* / K. Eriksson, P. Magnusson, J. Dixelius et al. // *FEBS Lett.* – 2003. – Vol. 536. – P. 19–24.
12. *Angiogenesis / in Hemangiomas and Vascular Malformations An Atlas of Diagnosis and Treatment* / A.A. Agliano, R. Mattassi, D.A. Loose et al. – Italia: Springer, Verlag, 2009. – 335 p.
13. *Augustin, H.G. Tubes, branches, and pillars: the many ways of forming a new vasculature* / H.G. Augustin // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 645–647.
14. *Boon, L.M. Pathogenesis of vascular anomalies* / L.M. Boon, F. Ballieux, M. Vikkula // *Clin. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 38. – P. 7–19.
15. *Bosolo, E. Vasculogenesis in infantile hemangioma* / E. Bosolo, J. Bischoff // *Angiogenesis*. – 2009. – Vol. 12, № 2. – P. 197–207.
16. *Cantelmo, A.R. Endothelial metabolism driving angiogenesis: emerging concepts and principles* / A.R. Cantelmo, A. Brajic, P. Carmeliet // *Cancer. J.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 244–249.
17. *Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis* / P. Carmeliet // *Nat Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 389–395.
18. *Doxycycline suppress cerebral matrix metalloproteinase 9 and an giogenesis induced by focal hyperstimulation of vascular endothelial growth factor in a mouse model* / C.Z. Lee, B. Xu, T. Hashimoto et al. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 1715–1719.
19. *Egginton, S. Physiological factors influencing capillary growth* / S. Egginton // *Acta. Physiol. (Oxf)*. – 2011. – Vol. 202, № 3. – P. 225–239.
20. *Ephrin B2 selectively marks arterial vessels and neovascularization sites in the adult, with expression in both endothelial and smooth muscle cells* / N.W. Gale, P. Baluk, L. Pan et al. // *Dev Biol.* – 2001. – Vol. 230. – P. 151–160.
21. *Greenberg, S. Pathogenesis of infantile haemangioma* / S. Greenberg, J. Bischoff // *BJD*. – 2013. – Vol. 168. – P. 12–19.
22. *Hashimoto, T. Hypoxia-inducible factor as an angiogenic master switch* / T. Hashimoto, F. Shibasaki // *Front Pediatr.* – 2015. – Vol. 3. – P. 33.
23. *Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment* / R. Mattassi, D.A. Loose, M. Vaghi (editors). – Springer, 2009. – 335 p.
24. *Increased expression of urinary matrix metalloproteinases parallels the extent of activity of vascular anomalies* / J.J. Marler, S.J. Fishman, S.M. Kilroy et al. // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 16. – P. 38–45.
25. *Intussusceptive angiogenesis: its role in embryonic vascular network formation* / V. Djonov, M. Schmid, S.A. Tschanz, P.H. Burri // *Circ Res*. – 2000. – Vol. 86. – P. 286–292.
26. *Jain, R.K. Molecular regulation of vessel maturation* / R.K. Jain // *Nat Med*. – 2003. – Vol. 9. – P. 685–693.
27. *Johnson, K.E. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair* / K.E. Johnson, T.A. Wilgus // *Adv. Wound Care*. – 2014. – Vol. 3, № 10. – P. 647–661.
28. *Kerbel, R.S. The anti angiogenic basis of metronomic chemotherapy* / R.S. Kerbel, B.A. Kamen // *Nat Rev Cancer*. – 2004. – Vol. 4 (6). – P. 423–436.
29. *Krock, B.L. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil* / B.L. Krock, N. Skuli, M.C. Simon // *Genes Cancer*. – 2011. – Vol. 2, № 12. – P. 1117–1133.
30. *Liping, Liu A mold et al. Pathogenesis of human hemangiosarcomas and hemangiomas* / Liping Liu, Satoko Kakiuchi-Kiyota, L. Lora // *Human Pathology*. – 2013. – Vol. 44. – P. 2302–2311.
31. *Mech anisms contributing to the activity of integrins on leukocytes* / N. Hogg, R. Henderson, B. Leitinger et al. // *Immunol Rev*. – 2002. – Vol. 186. – P. 164–171.
32. *Migration of monocytes/macrophages in vitro and in vivo is accompanied by MMP12 dependent tunnels formation and by neo vascularization* / M. Anghelina, A. Schmeisser, P. Krishnan et al. // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. – 2002. – Vol. XVII. – P. 209–215.
33. *Model ing the early stages of vascular network assembly* / G. Serini, D. Ambrosi, E. Giraud et al. // *EM BO J*. – 2003. – Vol. 22. – P. 1771–1779.
34. *Moldovan N.I. Role of monocytes and*

*macrophages in adult angiogenesis: a light at the tunnel's end* / N.I. Moldovan // *J Hematother Stem Cell Res.* – 2002. – Vol. 11 (2). – P. 179–194.

35. *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. – Vol. 75, № 2. – P. 274–287.

36. *Pepper, M.S. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator plasmin systems in angiogenesis* / M.S. Pepper // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1104–1117.

37. *Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations* / V. Colonna, L. Resta, A. Napoli et al. // *Br. J Dermatol.* – 2010. – Vol. 162. – P. 208–209.

38. *Rucker, H.K. Cellular mechanisms of CNS pericytes* / H.K. Rucker, H.J. Wynder, W.E. Thomas // *Brain Res Bull.* – 2000. – Vol. 51 (5). – P. 363–369.

39. *Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases* / M. Shibuya // *J. Biochem.* – 2013. – Vol. 153, № 1. – P. 13–19.

40. *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. – Vol. 1, № 7. – P. 662–673.

41. *Tumour angiogenesis and angiogenic inhibitors* / L. Yadav, N. Puri, V. Rastogi et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9, № 6. – P. XE01–XE05.

42. *VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia* / H. Gerhardt, M. Golding, M. Fruttiger et al. // *J Cell Biol.* – 2003. – Vol. 161. – P. 1163–1177.

43. *Zimna, A. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis* / A. Zimna, M. Kurpisz // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 20. – P. 549.

**Васильев Игорь Сергеевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; пластический и детский хирург, центр «ПЛАСТЭС», г. Челябинск, igorvasilyev@list.ru.

**Васильев Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пластической хирургии и косметологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; генеральный директор и главный хирург, центр «ПЛАСТЭС», г. Челябинск, vsergeia@yahoo.com.

**Абушкин Иван Алексеевич**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; главный детский хирург г. Челябинска, директор и главный хирург, Центр медицинских лазерных технологий; консультант, Городская клиническая больница № 1, г. Челябинск, ivanabushkin@mail.ru.

**Денис Анна Григорьевна**, челюстно-лицевой хирург отделения плановой хирургии № 1, Детская областная клиническая больница, г. Тверь, anna.denis@mail.ru.

**Судейкина Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением плановой хирургии и урологии, Областная детская больница, г. Липецк, sudeykina\_oa@mail.ru.

**Лапин Вениамин Олегович**, хирург, Центр медицинских лазерных технологий, г. Челябинск, benchik-89@mail.ru.

**Романова Ольга Алексеевна**, врач ультразвуковой диагностики, Челябинская областная детская клиническая больница, г. Челябинск, oa\_bat@mail.ru.

**Васильев Юрий Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пластической хирургии и косметологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; пластический хирург, центр «ПЛАСТЭС», г. Челябинск, vvs@plastest.ru.

**Васильев Вячеслав Сергеевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; пластический хирург, центр «ПЛАСТЭС», г. Челябинск, b\_b\_c\_@mail.ru.

**Карпов Игорь Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пластической хирургии и косметологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; пластический хирург, центр «ПЛАСТЭС», г. Челябинск, kmi\_2008@mail.ru.

*Поступила в редакцию 27 декабря 2016 г.*

## ANGIOGENESIS: LITERATURE REVIEW

I.S. Vasilyev<sup>1,2</sup>, igorvasilyev@list.ru,  
S.A. Vasilyev<sup>1,2</sup>, vsergeia@yahoo.com,  
I.A. Abushkin<sup>1,3,4</sup>, ivanabushkin@mail.ru,  
A.G. Denis<sup>5</sup>, anna.denis@mail.ru,  
O.A. Sudeykina<sup>6</sup>, sudeykina\_oa@mail.ru,  
V.O. Lapin<sup>3</sup>, benchik-89@mail.ru,  
O.A. Romanova<sup>7</sup>, oa\_bat@mail.ru,  
Yu.S. Vasilyev<sup>1,2</sup>, vys@plastest.ru,  
V.S. Vasilyev<sup>1,2</sup>, b\_b\_c\_@mail.ru,  
I.A. Karpov<sup>1,2</sup>, kmi\_2008@mail.ru

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation,

<sup>2</sup>Center for Plastic and Aesthetic Surgery PLASTAES, Chelyabinsk, Russian Federation,

<sup>3</sup>Center for Medical Laser Technologies, Chelyabinsk, Russian Federation,

<sup>4</sup>Chelyabinsk City Clinical Hospital № 1, Chelyabinsk, Russian Federation,

<sup>5</sup>Oblast Children Clinical Hospital, Tver, Russian Federation,

<sup>6</sup>Oblast Children Hospital, Lipetsk, Russian Federation,

<sup>7</sup>Chelyabinsk Oblast Children Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

**Aim.** The aim of this study was to examine theoretical aspects of angiogenesis. **Methods.** The analysis of current literature and studies devoted to angiogenesis process. **Results.** The healthy body controls angiogenesis through a balance of modulators, regulated by a strong interaction between growth factors and inhibitors, the imbalance of which can lead to disease. These diseases are caused by both excessive angiogenesis (cancer, diabetic eye disease, rheumatoid arthritis), and insufficient angiogenesis (coronary heart disease, stroke, delayed wound healing). Also some perspective treatment modalities for these patients are revealed. **Conclusion.** Over one billion people worldwide suffer from diseases associated with disturbed angiogenesis. Comprehensive study of angiogenesis provides better understanding of the formation of new vessels in the healthy body and of pathogenic mechanisms, which can help in prevention or treatment of some diseases.

**Keywords:** angiogenesis, angiodysplasia, vascular anomalies, vascular malformation, infantile hemangioma.

### References

1. Zav'yalova O.V., Spivakovskiy Yu.M., Zakharova N.B., Chernenkov Yu.V., Zlobina O.V. [Vaskuloendotelialnyy Angiogenesis and Growth Factor Role in the Pathology of the Gastrointestinal Tract]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2014, iss. 110, no. 10, pp. 77–82. (in Russ.)
2. Burlev V.A., Zaydieva Z.S., Il'yasova N.A. [Regulation of Angiogenesis Gestation (Review)]. *Problemy Reproduktsii* [Problems Reproductions], 2008, no. 3, pp. 15–22. (in Russ.)
3. Gavrilenko T.I., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N. [Vascular Endothelial Growth Factor in the Clinic of Internal Diseases and Pathogenetic Significance]. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* [Ukrainian Journal of Cardiology], 2011, no. 4, pp. 87–95. (in Russ.)
4. Kurtukova M.O., Bugaeva I.O., Ivanov A.N. [Factors that Regulate Angiogenesis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2015, no. 5, p. 246. (in Russ.)
5. Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norikin I.A. [Methods of Diagnosis of Endothelial Dysfunction]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* [Regional Circulation and Microcirculation],



6. Poveshchenko O.V., Poveshchenko A.F., Konenkov V.I. [Physiological and Cytological Bases of Cellular Regulation of Angiogenesis]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Advances of Physiological Sciences], 2012, vol. 43, no. 3, pp. 48–61. (in Russ.)
7. Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. [The Role of VEGF in the Development of Neoplastic Angiogenesis]. *Vestnik RAMN* [Bulletin of Medical Sciences], 2012, no. 2, pp. 23–33. (in Russ.)
8. Hashimoto T., Wen G., Lawton M.T. Abnormal Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Brain Arteriovenous Malformations. *Stroke*, 2003, vol. 34, pp. 925–931. DOI: 10.1161/01.STR.0000061888.71524.DF
9. Adair T.H., Montani J.P. Angiogenesis. San Rafael (CA). *Morgan & Claypool Life Sciences*, 2010. 82 p.
10. 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, vol. 19, no. 1, pp. 90–97. DOI: 10.2174/092986712803413944
11. Eriksson K., Magnusson P., Dixelius J. An Giostatin and Endostatin Inhibit Endothelial Cell Migration in Response to FGF and VEGF Without Interfering with Specific Intracellular Signal Transduction Pathways. *FEBS Lett.*, 2003, vol. 536, pp. 19–24. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)00003-6
12. Agliano A.A., Mattassi R., Loose D.A., Vaghi M. Angiogenesis / in Hemangiomas and Vascular Malformations An Atlas of Diagnosis and Treatment. Italia: Springer, Verlag, 2009. 335 p.
13. Augustin H.G. Tubes, Branches, and Pillars. The Many ways of Forming a New Vasculature. *Circ Res.*, 2001, vol. 89, pp. 645–647.
14. Boon L.M., Ballieux F., Vikkula M. Pathogenesis of Vascular Anomalies. *Clin. Plast. Surg.*, 2011, vol. 38, pp. 7–19. DOI: 10.1016/j.cps.2010.08.012
15. Bosolo E., Bischoff J. Vasculogenesis in Infantile Hemangioma. *Angiogenesis*, 2009, vol. 12, no. 2, pp. 197–207. DOI: 10.1007/s10456-009-9148-2.
16. Cantelmo A.R., Brajic A., Carmeliet P. Endothelial Metabolism Driving Angiogenesis. Emerging Concepts and Principles. *Cancer. J.*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 244–249. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000133
17. Carmeliet P. Mechanisms of Angiogenesis and Arteriogenesis. *Nat Med.*, 2000, vol. 6, pp. 389–395. DOI: 10.1038/74651
18. Lee C.Z., Xu B., Hashimoto T. Doxycycline Suppress Cerebral Matrix Metalloproteinase 9 and an Angiogenesis Induced by Focal Hyperstimulation of Vascular Endothelial Growth Factor in a Mouse Model. *Stroke*, 2004, vol. 35, pp. 1715–1719. DOI: 10.1161/01.STR.0000129334.05181.b6
19. Egginton S. Physiological Factors Influencing Capillary Growth. *Acta. Physiol. (Oxf.)*, 2011, vol. 202, no. 3, pp. 225–239. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02194.x
20. Gale N.W., Baluk P., Pan L. Ephrin B2 Selectively Marks Arterial Vessels and Neovascularization Sites in the Adult, with Expression in Both Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Dev Biol.*, 2001, vol. 230, pp. 151–160. DOI: 10.1006/dbio.2000.0112
21. Greenberg S., Bischoff J. Pathogenesis of Infantile Haemangioma. *BJD*, 2013, vol. 168, pp. 12–19. DOI: 10.1111/bjd.12435
22. Hashimoto T., Shibasaki F. Hypoxia-Inducible Factor as an Angiogenic Master Switch. *Front Pediatr.*, 2015, vol. 3, p. 33.
23. Mattassi R., Loose D.A., Vaghi M. (Eds.) Hemangiomas and Vascular Malformations. An Atlas of Diagnosis and Treatment: Springer, 2009. 335 p.
24. Marler J.J., Fishman S.J., Kilroy S.M. Increased Expression of Urinary Matrix Metalloproteinases Parallels the Extent of Activity of Vascular Anomalies. *Pediatrics*, 2005, vol. 116, pp. 38–45. DOI: 10.1542/peds.2004-1518
25. Djonov V., Schmid M., Tschanz S.A., Burri P.H. Intussusceptive Angiogenesis. Its Role in Embryonic Vascular Network Formation. *Circ Res.*, 2000, vol. 86, pp. 286–292. DOI: 10.1161/01.RES.86.3.286
26. Jain R.K. Molecular Regulation of Vessel Maturation. *Nat Med.*, 2003, vol. 9, pp. 685–693. DOI: 10.1038/nm0603-685
27. Johnson K.E., Wilgus T.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv. Wound Care*, 2014, vol. 3, no. 10, pp. 647–661. DOI: 10.1089/wound.2013.0517

28. Kerbel R.S., Kamen B.A. The Anti Angiogenic Basis of Metronomic Chemotherapy. *Nat Rev Cancer.*, 2004, vol. 4(6), pp. 423–436. DOI: 10.1038/nrc1369
29. Krock B.L., Skuli N., Simon M.C. Hypoxia-Induced Angiogenesis. Good and Evil. *Genes Cancer.*, 2011, vol. 2, no. 12, pp. 1117–1133. DOI: 10.1177/1947601911423654
30. Liping L., Kakiuchi-Kiyota S., Lora L. A Mold Pathogenesis of Human Hemangiosarcomas and Hemangiomas. *Human Pathology*, 2013, vol. 44, pp. 2302–2311. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.05.012
31. Hogg N., Henderson R., Leitinger B. Mech Anisms Contributing to the Activity of Integrins on Leukocytes. *Immunol Rev.*, 2002, vol. 186, pp. 164–171. DOI: 10.1034/j.1600-065X.2002.18614.x
32. Anghelina M., Schmeisser A., Krishnan P. Migration of Monocytes/Macrophages in Vitro and in Vivo is Accompanied by MMP12 Dependent Tunnels Formation and by Neo Vascularization. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.*, 2002, vol. 17, pp. 209–215. DOI: 10.1101/sqb.2002.67.209
33. Serini G., Ambrosi D., Giraudo E. Modeling the Early Stages of Vascular Network Assembly. *EMBO J.*, 2003, vol. 22, pp. 1771–1779. DOI: 10.1093/emboj/cdg176
34. Moldovan N.I. Role of Monocytes and Macrophages in Adult Angiogenesis. A Light at the Tunnel's end. *J Hematother Stem Cell Res.*, 2002, vol. 11(2), pp. 179–194. DOI: 10.1089/152581602753658394
35. Zhao G., Yan W., Chen E. Numerical Simulation of the Inhibitory Effect of Angiostatin on Metastatic Tumor Angiogenesis and Microenvironment. *Bull. Math. Biol.*, 2013, vol. 75, no. 2, pp. 274–287. DOI: 10.1007/s11538-012-9805-2
36. Pepper M.S. Role of the Matrix Metalloproteinase and Plasminogen Activator Plasmin Systems in Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2001, vol. 21, pp. 1104–1117. DOI: 10.1161/hq0701.093685
37. Colonna V., Resta L., Napoli A. Placental Hypoxia and Neonatal Haemangioma. Clinical and Histological Observations. *Br. J Dermatol.*, 2010, vol. 162, pp. 208–209. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09493.x
38. Rucker H.K., Wynder H.J., Thomas W.E. Cellular Mechanisms of CNS Pericytes. *Brain Res Bull.*, 2000, vol. 51(5), pp. 363–369. DOI: 10.1016/S0361-9230(99)00260-9
39. 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, pp. 13–19. DOI: 10.1093/jb/mvs136
40. Taraboletti G., Rusnati M., Ragona L. Targeting Tumor Angiogenesis with TSP-1-based Compounds. Rational Design of Antiangiogenic Mimetics of Endogenous Inhibitors. *Oncotarget.*, 2010, vol. 1, no. 7, pp. 662–673. DOI: 10.18632/oncotarget.200
41. Yadav L., Puri N., Rastogi V. Tumour Angiogenesis and Angiogenic Inhibitors. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2015, vol. 9, no. 6, pp. 01–05.
42. Gerhardt H., Golding M., Fruttiger M. VEGF Guides Angiogenic Sprouting Utilizing Endothelial Tip Cell Filopodia. *J Cell Biol.*, 2003, vol. 161, pp. 1163–1177. DOI: 10.1083/jcb.200302047
43. Zimna A., Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis. *Biomed. Res. Int.*, 2015, vol. 20, p. 549.

Received 27 December 2016

#### ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Ангиогенез (литературный обзор) / И.С. Васильев, С.А. Васильев, И.А. Абушкин и др. // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 36–45. DOI: 10.14529/hsm170104

#### FOR CITATION

Vasilyev I.S., Vasilyev S.A., Abushkin I.A., Denis A.G., Sudeykina O.A., Lapin V.O., Romanova O.A., Vasilyev Yu.S., Vasilyev V.S., Karpov I.A. Angiogenesis: literature review. *Human. Sport. Medicine*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 36–45. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm170104