

ЦИТОКИНОВЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССА АНГИОГЕНЕЗА

Амчиславский Е.И., Соколов Д.И. *, Старикова Э.А.,
Фрейдлин И.С.

ГУ Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН;

*ГУ Научно-исследовательский институт акушерства
и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Ангиогенез или формирование новых сосудов из предсуществующих капилляров представляет собой фундаментальный процесс, который играет важную роль, как в физиологии (заживление ран, репродуктивный цикл у женщин), так и в патологии (опухолевые процессы, хронические воспалительные заболевания и др.). Ангиогенез регулируется множеством цитокинов, ростовых факторов, а также характером взаимодействия эндотелиальных клеток друг с другом, с компонентами внеклеточного матрикса и с клетками микроокружения. Инициация, протекание и завершение ангиогенеза зависят от баланса про- и антиангиогенных факторов в микроокружении ЭК. Нарушения этого баланса приводят к избыточному или, напротив, недостаточному ангиогенезу. В последние годы расширились представления о возможностях коррекции ряда заболеваний, при которых ангиогенез играет важную патогенетическую роль, с учетом цитокинового контроля данного процесса.

Ключевые слова: ангиогенез, цитокины, эндотелиальные клетки.

Amtchislavski E.I., Sokolov D.I., Starickova E.A., Freidlin I.S.

CYTOKINE CONTROL OF ANGIOGENESIS

Abstract. Angiogenesis, or the formation of new blood vessels from pre-existing capillaries, is a fundamental process that plays an important role in physiology (wound healing, women reproduction cycle) and in pathology (tumor progression, chronic inflammatory diseases). Angiogenesis is regulated by the numerous cytokines and growth factors. Besides, interaction of the endothelial cells with extracellular matrix components, other cell type and with each other is essential for the new blood vessels formation. The angiogenesis initiation, continuation and completion depend on the balance of the pro- and antiangiogenic factors in the endothelium microenvironment. The alteration of this balance may result to excessive angiogenesis or insufficient angiogenesis. In the last years, new knowledge has broadened our possibilities in the cytokine therapy for diseases in which angiogenesis plays an important pathogenic role. (*Med.Immunol.*, 2003, vol.5, № 5-6, pp 493-506)

Введение

Проблема формирования новых сосудов является одной из самых актуальных в биологии и патологии человека. Ангиогенез - рост сосудов из предсуществующих капилляров в постнатальном периоде - прекращается и в физиологических условиях ограничивается только репродуктивным циклом у женщин (овуляция и плацентация) [1, 19, 40, 48] и циклическими процессами в волосяных фолликулах [58]. Однако без ангиогенеза невозможен процесс репарации при заживлении ран (формирование и

регрессия грануляций) [1, 19, 40, 48]. Ангиогенез играет ключевую роль при многих патологических состояниях: неопластических процессах (солидные опухоли и гемобластозы), атеросклерозе, диабете (диабетическая ретинопатия), псориазе, эндометриозе, ожирении, заболеваниях с выраженным хроническим воспалением (ревматоидный артрит, болезнь Крона) [12, 19, 40, 46, 48]. При физиологических и патологических состояниях отдельные этапы ангиогенеза контролируются различными биологически активными молекулами, среди которых важное место занимают цитокины и ростовые факторы.

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург,
ул. акад. Павлова д.12, отдел иммунологии,
Тел. (812)234-16-69, факс (812)234-94-89.
E-mail: amch75@rambler.ru

Этапы ангиогенеза

Ангиогенез состоит из нескольких последовательных этапов: 1) деградация базальной мембраны (БМ), фибрина и внеклеточного матрикса

(ВКМ), 2) миграция эндотелиальных клеток (ЭК), 3) пролиферация ЭК, 4) формирование новых капиллярных трубок и новой БМ (Рис. 1). Вначале активация ЭК может служить ответом на: гипоксию, ишемию, гемодинамический стресс или механическое повреждение. При этом происходит высвобождение молекул (NO, HIF-1, ростовые факторы), которые сами потенцируют каскад событий ангиогенеза или стимулируют продукцию проангиогенных молекул как самими ЭК, так и клетками микроокружения, а также индуцируют экспрессию соответствующих рецепторов на ЭК [1, 18, 19, 20]. В регуляции первого этапа ангиогенеза (рис. 1б) принимает участие система активаторов плазминогена урокиназного (РА-у) и тканевого типов (РА-т) и их ингибиторов (РАIs). В норме ЭК не синтезируют РА, но начинают их продуцировать в ответ на активацию. Эти ферменты (РА-у и РА-т) конвертируют плазминоген в сериновую протеазу-плазмин, вызывающий деградацию фибронектина, ламинина и других белков ВКМ. Эти же ферменты активируют металлопротеиназы матрикса (ММР), которые обеспечивают частичное разрушение базальной мембраны и разрыхление ВКМ. ММР продуцируют различные типы клеток (эпителиальные клетки, фибробласты, моноциты/макрофаги, ЭК). Их активность специфически ингибируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs), а в сыворотке крови - α -2-макроглобулином [4, 19, 40, 51]. Описанные события приводят к формированию просвета для миграции ЭК (рис. 1в). В процессе миграции происходит перестройка цитоскелета ЭК, изменяется профиль адгезионных молекул [1]. После миграции ЭК интенсивно делятся (рис. 1г). На завершающем этапе ангиогенеза происходит дифференцировка вновь образующихся ЭК, формируется просвет сосуда, синтезируется новая БМ (рис. 1д). На этом этапе особую роль играют белки внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин и др.) и адгезионные молекулы (интегрины α v β 3 и α v β 5), через

которые трансдуцируются сигналы выживания ЭК от внеклеточного матрикса [7, 43]. Межклеточные взаимодействия ЭК при формировании трубок обеспечиваются адгезионными молекулами - PECAM-1 (CD31) и (VE)-cadherin (cadherin-5), которые формируют функциональный комплекс с β -катенином и филаментозным актином [5, 7, 17].

Цитокины, контролирующие процессы ангиогенеза

В эндогенной регуляции ангиогенеза участвуют: ростовой фактор эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный ростовой фактор (PLGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF). Первые три оказывают прямое ангиогенное действие, стимулируя миграцию, пролиферацию и протеолитическую активность ЭК. Действие PDGF опосредовано через активацию фибробластов и гладкомышечных клеток (ГМК), которые продуцируют VEGF и bFGF.

VEGF

Одним из важнейших и наиболее хорошо изученных ангиогенных факторов является VEGF. VEGF принадлежит к VEGF/PlGF суперсемейству и представляет собой высоко консервативный гликопротеин с молекулярной массой 34-45 kDa. В настоящее время известны 6 изоформ VEGF (121, 145, 165, 183, 189, 206), синтез которых является результатом альтернативного сплайсинга гена VEGF. Наиболее распространенной изоформой VEGF является 165. Все изоформы VEGF проявляют идентичную биологическую активность [10, 37, 38, 44, 48]. В физиологических условиях VEGF слабо продуцируется большинством клеток мезенхимального и стромального происхождения. Исключением является конститутивно высокая продукция VEGF фетальными тканями, плацентой и желтым телом. В ответ на активирующие сигналы, например при гипоксии или ишемии, гипогликемии, гидродинамическом стрессе существенно возрастает продукция VEGF активированными

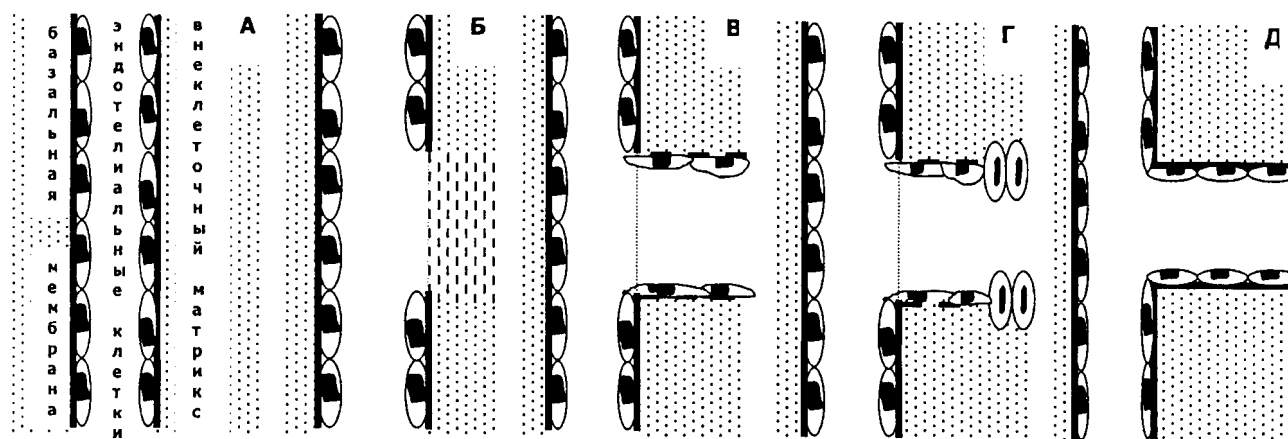


Рис. 1. Этапы ангиогенеза