

УДК 616-06

С.С. Искакова¹, Г.М. Жармаханова¹, М. Дворацка²

¹ Западнo-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Кафедра фармакологии, г. Актобе, Казахстан,

² Кафедра фармакологии Медицинского университета им. К. Марчинковского, г. Познань, Польша

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОАНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Аннотация

На основе анализа данных литературы, посвященной изучению проангиогенных факторов, показана их значимая роль в процессе регуляции ангиогенеза. Проблема ангиогенеза является одной из самых актуальных в физиологии и патологии человека. Регуляция этого процесса остается не достаточно изученной. Объяснение действия биохимических и молекулярных факторов, контролирующих ангиогенез, является фундаментальным для понимания, как нормального развития сосуда, так и механизма патологического образования новых кровеносных сосудов.

Ключевые слова: ангиогенез, проангиогенные факторы, антиангиогенные факторы, артериогенез.

Введение

Рост и образование сосудов в постнатальном периоде развития организма осуществляется через ангиогенез, артериогенез и васкулогенез. Ангиогенез представляет собой процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани из ранее существующих путем миграции и пролиферации эндотелиальных клеток. Данный процесс связан с многочисленными физиологическими процессами, включая эмбриогенез, заживление ран, регенерацию органов и женский репродуктивный цикл.

Главным механизмом регуляции процессов ангиогенеза является высвобождение проангиогенных факторов, источниками которых могут быть эндотелиальные, тучные клетки, макрофаги и другие типы клеток. Про-

цесс ангиогенеза состоит из следующих этапов: активация эндотелиоцитов, выделение активированными эндотелиоцитами протеаз, разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиоцитов в интерстициальное пространство, пролиферация эндотелиоцитов, формирование новых незрелых капиллярных петель [1].

Таким образом, проангиогенные факторы регулируют взаимодействие клеток друг с другом и компонентами внутриклеточного матрикса, способствуя активации, миграции, пролиферации эндотелиальных клеток, и в завершении, неоваскуляризации.

В физиологических условиях процесс образования новых кровеносных сосудов контролируется на молекулярном уровне балансом между стимуляторами ангиогенеза и его ингибиторами (таблица 1).

Таблица 1.

Регуляторы ангиогенеза.

Стимуляторы ангиогенеза	Ингибиторы ангиогенеза
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEFG)	Эндостатин
Основной фактор роста фибробластов (bFGF)	Вазостатин
Кислый фактор роста фибробластов (αFGF)	Ангиостатин
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Растворимая форма рецепторов VEFG
Трансформирующие факторы роста (TGF)	Тромбоцитарный фактор 4
Ангиопозтин	Ингибитор матриксных металлопротеиназ
Ангиогенин	Интерферон-α, интерферон-β
Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1)	Интерлейкин 12, -18
	Ингибиторы матриксных металлопротеаз

При высоких значениях соотношения стимуляторов к ингибиторам образования сосудов происходит активный запуск ангиогенеза. Патологическая активация ангиогенеза характерна для злокачественных процессов, атеросклероза, некоторых аутоиммунных заболеваний [2,3,4]. Недостаточный ангиогенез, обусловленный снижением продукции стимуляторов либо повышением синтеза ингибиторов, может способствовать развитию ишемических заболеваний, окклюзионных заболеваний периферических сосудов, развитию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, отторжению трансплантированных органов и тканей [5,6]. Ангиогенез приводит к увеличению плотности капиллярной сети в ишемизированных тканях и уменьшению периферического сосудистого сопротивления, что необходимо для обеспечения перфузии тканей, но для полноценной ревазуляризации ангиогенез недостаточен без артериогенеза. Артериогенез - это формирование коллатеральных сосудов из нефункционирующих артериолярных соединений. Обеспечивая кровоток в обход места

окклюзии, артериогенез представляет собой наиболее эффективный процесс ревазуляризации. Важнейшим стимулятором артериогенеза является увеличение напряжения сдвига выше места окклюзии, обусловленное увеличением кровотока [7].

Новые кровеносные сосуды могут также формироваться из прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК). Данный процесс называют васкулогенезом, который тесно ассоциирован с ангиогенезом. Сеть эндотелиальных клеток, создаваемая васкулогенезом, в дальнейшем является каркасом для ангиогенеза [8].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Как при физиологических, так и при патологических состояниях основным стимулом к ангиогенезу является гипоксия [9]. Недостаток кислорода посредством индуцируемого гипоксией фактора-1 (Hypoxia Inducible Factor - HIF-1α) стимулирует экспрессию ангиогенных факторов, прежде всего сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor - VEFG) и его рецепторов (VEGFR1 и VEGFR2) [10].

VEGF является наиболее активным проангиогенным фактором, наиболее изученным как в доклинических, так и в клинических исследованиях. Данный фактор роста – важный регулятор физиологической и патологической неоваскуляризации. VEGF – гликопротеин, который связывается только с эндотелиальными клетками, он является специфическим митогеном для эндотелиальных клеток и стимулирует их пролиферацию [11]. Действие VEGF заключается в стимуляции деградации внеклеточного матрикса, регуляции сосудистой проницаемости, миграции клеток и образования сосудистых структур, индукции синтеза сериновых протеаз (активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа) и повышении экспрессии металлопротеиназ. Усиливая сосудистую проницаемость, VEGF способствует пропотеванию белков плазмы в околососудистое пространство, которое необходимо для миграции эндотелиальных клеток. VEGF индуцирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и образование оксида азота, который способствует вазодилатации и стимулирует синтез протеаз, разрушающих связи между эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом, что необходимо для направленной миграции клеток [12].

Нельзя не отметить, что VEGF и его физиологическая активность вызывают огромный интерес и создают множество противоречий. Фактор роста эндотелия сосудов важен для формирования адекватной функционирующей сосудистой системы уже в период эмбриогенеза и в ранний постнатальный период. После рождения уровень экспрессии VEGF в сыворотке человека прогрессивно уменьшается, в большинстве тканей взрослых он минимален, за исключением мест активного ангиогенеза. Экспрессия VEGF реиндуцируется при патологическом ангиогенезе (воспаление, ишемия, прогрессирование опухоли и атеросклеротической бляшки). Также экспрессию VEGF стимулируют множество других проангиогенных факторов (основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста). Кроме того, показано, что факторы окружающей среды такие, как pH, давление и концентрация кислорода, регулируют уровни VEGF. Влияние этих внешних факторов проявляется в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы [13].

Семейство VEGF представлено шестью факторами: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарный фактор роста PlGF (Placental Growth Factor), которые являются секретируемыми белками. Свои эффекты они реализуют через три специфических тирозинкиназных рецептора: Flt-1 (VEGFR-1), Flk-1 (VEGFR-2), Flt-4 (VEGFR-3). После соединения VEGF с рецептором, димеризации и аутофосфорилирования рецептора, внутриклеточный участок его способствует запуску каскадной активации протеинов, которые воздействуют на различные этапы ангиогенеза. Передача сигнала включает связывание с рецептором на поверхности эндотелиальных клеток, что запускает процесс фосфорилирования тирозинкиназы. Активированная внутриклеточная тирозинкиназа служит пусковым импульсом для каскада нисходящих сигналов, запускающих ангиогенез (приводит к пролиферации эндотелиальных клеток, миграции и образованию новых кровеносных сосудов) [14].

Взаимодействие VEGF с рецептором Flk-1 приводит к дифференцировке, пролиферации и выживаемости эндотелиальных клеток; связывание с рецептором Flt-1 оказывает регулирующее действие в отношении межклеточных взаимодействий в процессе формирования новых кровеносных сосудов. Третий рецептор Flt-4 (VEGFR-3) связывается с VEGF-C и VEGF-D и участвует в основном в лимфангиогенезе [15].

Исследования показали, что димеризация рецептора является необходимым, но не достаточным, для активации рецепторов VEGF. Ангиогенные сигнализации рецепторов VEGF также зависят от сотрудничества с корецепторами, такими, как нейрофилин-1, нейрофилин-2 и гепарансульфат-протеогликан (Heparan Sulfate Proteoglycan - HSPG) [16]. Высокоаффинные нетирозинкиназные рецепторы для VEGF – нейрофилины-1, -2 выявлены на эндотелиальных клетках и нейронах. Помимо высокоаффинных рецепторов VEGF может связываться гепаринсульфатами на поверхности клеток или в экстрацеллюлярном матриксе, содержащем HSPG [17].

Процесс образования новых кровеносных сосудов с участием VEGF представлен на схеме 1 [18].

Схема 1. Процесс образования новых кровеносных сосудов



Установлено, что сосудистые VEGFs участвуют в атеросклерозе, ангиогенезе, нейрогенезе, ангиогенезе в условиях экспериментального инсульта [19]. Исследования показывают, что VEGF способствует миграции макрофагов и ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток, что является критическим событием для прогрессирования атеросклероза [20]. VEGF значительно экспрессирован не только в активированных макрофагах, эндотелиальных, гладкомышечных клетках, но и непосредственно в атеросклеротических бляшках, что позволяет считать его одним из основных компонентов прогрессирования атеросклеротической бляшки [21,22,23]. В атеросклеротически поврежденных артериях человека отмечено наличие VEGF, как при раннем, так и при прогрессирующем атеросклерозе, при этом его концентрация коррелирует с тяжестью атеросклероза [24,25].

VEGF сравнивают с двуликим Янусом: с одной стороны, он необходим для стабильности эндотелия и физиологического ангиогенеза, а с другой стороны, VEGF способствует развитию патологического ангиогенеза при онкологических заболеваниях и является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия [26].

Было доказано, что ингибирование активности трансмембранных рецепторов тирозинкиназы - рецепторов VEGF снижает ангиогенез. В связи с этим, ингибирование VEGF или его рецептор сигнальной системы является привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства при патологической активации ангиогенеза [27,28].

Основной фактор роста фибробластов.

К другим стимуляторам образования кровеносных сосудов, кроме VEGF, относится также основной фактор роста фибробластов (basic Fibroblast Growth Factor - bFGF) – фактор дифференцировки и фенотипической трансформации клеток мезодермального происхождения, многих клеток нейроэкто-, экто- и эндодермального происхождения. bFGF способен действовать внутриклеточно как активатор пролиферации [29], но в отличие от VEGF, он не является специфическим митогеном для эндотелия. bFGF влияет на миграцию, дифференциацию, хемотаксис, синтез ДНК и другие процессы в клетках, как в течение эмбрионального развития, так и в зрелом организме, играя важную роль в различных физиологических и патологических процессах. bFGF проявляет свои функции через взаимодействие с низкоаффинными (гепарансульфатпротеогликаны) и высокоаффинными (трансмембранные тирозинкиназные) рецепторами [30].

bFGF и VEGF проявляют синергизм в ангиогенезе, способствуя формированию новых кровеносных сосудов [31]. bFGF индуцирует экспрессию VEGF и его клеточных рецепторов. Известно, что VEGF усиливает активность протеолиза матрикса и повышает синтез коллагеназ. Протеолитические ферменты, в свою очередь, способны активировать фракцию bFGF, которая депонирована в матриксе, с чем связано максимальное увеличение индекса экспрессии bFGF [32].

bFGF продуцируется активированным эндотелием (действует аутокринно) или моноцитами/макрофагами, фибробластами, гладкомышечными клетками (действует паракринно). bFGF был предложен в качестве основного патогенетического фактора в развитии пролиферативной диабетической ретинопатии и других процессов неоваскуляризации [33].

У человека bFGF встречается в виде четырех изоформ: одной с низкой молекулярной массой (цитоплазматическая изоформа) и трех с высокой молекулярной

массой (ядерные изоформы). Одной из важных функций bFGF является стимуляция роста эндотелиальных клеток и организация их в трубчатую структуру. Таким образом, они ускоряют ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов из уже существующих. В литературе есть указания на то, что факторы роста фибробластов являются более мощными ангиогенными факторами, нежели VEGF или фактор роста тромбоцитов [34].

На экспериментальной модели инфаркта миокарда выявлено, что bFGF оказывает стимулирующее воздействие на эндотелиоциты и обладает выраженным ангиогенным потенциалом в условиях ишемического повреждения миокарда [35].

Исследования Щава С.В. [36] позволяют рассматривать bFGF, как ключевой ангиогенный фактор, влияющий на развитие сосудов в участках ишемического повреждения головного мозга. bFGF экспрессируется на всех этапах постишемического ангиогенеза, сохраняет целостность гематоэнцефалического барьера, оказывает протективное действие на ближайшее микроокружение.

Ангиогенин. Другой важной ангиогенной молекулой является ангиогенин (ANG)– одноцепочечный негликозилированный полипептид, который принадлежит семейству рибонуклеаз. ANG экспрессируется эндотелиальными, гладкомышечными клетками, фибробластами, лимфоцитами, некоторыми линиями опухолевых клеток. Являясь мощным стимулятором ангиогенеза, ANG активирует сосудистый эндотелий и гладкомышечные клетки и вызывает целый ряд биологических процессов, включая миграции клеток, вторжение, распространение и формирование трубчатых структур. ANG служит адгезивной молекулой для эндотелиальных и опухолевых клеток [37, 38]. Было показано, что ANG тормозит полимеризацию G-актина и изменяет физические свойства F-актина. Эти наблюдения предполагают, что ANG может вызвать изменения цитоскелета клетки [39]. Первоначально ANG связывается с актином, затем происходит диссоциация комплекса актин-ангиогенин с последующей активацией тканевого активатора плазминогена. В результате образуется ламинин, способствующий деградации компонентов базальной мембраны: ламинина и фибронектина. В процессе ангиогенеза деструкция базальной мембраны является необходимым условием для миграции эндотелиальных клеток. Установлено, что ANG участвует в ангиогенезе опухолей, может также перемещаться в ядро раковых клеток и вызывать соответствующую пролиферацию клеток [40]. Интересны результаты исследования, при котором у пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа выявлены более низкие уровни ANG в сыворотке крови, чем у больных с хорошо контролируемым СД 2 типа [41]. Значительное повышение уровня ANG в плазме крови отмечалось у больных с острым коронарным синдромом [42].

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1. Одним из ведущих молекулярных маркеров повреждения сосудистого русла является также моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein MCP-1). MCP-1, наиболее специфичный в отношении моноцитов, относится к CC-хемокинам. Хемокины (хемотаксические цитокины) представляют собой суперсемейство секретруемых протеинов с малой молекулярной массой, функционирующих в качестве межклеточных мессенджеров для контроля миграции и активации лейкоцитов, вовлеченных в воспалительные реакции и иммунитет. Человеческий MCP-1 представляет собой белок, состоящий из 76 аминокислот. MCP-1 вырабатывается многими типами клеток, включая помимо моноцитов и макрофагов, тучные клетки, Т-клетки, фиб-

робласты, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки. Синтез MCP-1 индуцируют липополисахариды, интерлейкины, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ [43,44]. В физиологических условиях MCP-1 не обнаружен в сосудистой стенке, его экспрессия повышена в атеросклеротических бляшках коронарных артерий больных ишемической болезнью сердца. Лейкоциты, выделенные из образцов атеросклеротических бляшек, экспрессируют рецептор MCP-1 CCR2. [45]. Показано, что MCP-1 играет важную роль в развитии атеросклероза при СД 2 типа [46]. Коллаген-индуцированная активация тромбоцитов, свойственная большим СД 2 типа, сопровождается усилением секреции лигандов CD40 - CD40L (основной медиатор воспаления), и повышением синтеза MCP-1 в эндотелии [47].

Заключение

Анализ литературных данных позволяет констатировать значимую роль проангиогенных факторов в ангиогенезе. При этом, с одной стороны, их участие в физиологическом ангиогенезе необходимо для нормального роста и развития эмбриональных и постнатальных тканей, процессов регенерации, пролиферации эндометрия, циклических превращений в яичниках. С другой стороны, они являются ключевыми патогенетическими звеньями в развитии и прогрессировании многих патологических состояний: неопластических процессов, атеросклероза, диабета, заболеваний с выраженным хроническим воспалением. Поэтому, на сегодняшний день, проблема ангиогенеза является одной из самых актуальных и до конца не изученных в физиологии и патологии человека.

Несмотря на то, что в последние годы в области изучения механизмов неоваскуляризации, последовательности событий, ультраструктуры вновь образованных сосудов, достигнут значительный прогресс, регуляция этого процесса остается не достаточно изученной.

Литература:

1. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // Сахарный диабет. - 2012. - № 4. - С. 17-27.
2. Rapisarda A, Melillo G. Role of the VEGF/VEGFR axis in cancer biology and therapy // Adv Cancer Res. - 2012. - Vol.114. - P.237-267.
3. Sluimer J.C., Daemen M.J. Novel concepts in atherogenesis: angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis // J Pathol. - 2009. - Vol. 218(1). - P.7-29.
4. Liakouli V., Cipriani P., Marrelli A., Alvaro S., Ruscitti P., Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis // Autoimmun Rev. - 2011.-Vol.10(10). - P. 590-594.
5. Повещенко А.Ф., Коненков В. Механизмы и факторы ангиогенеза//Успехи физиологических наук. - 2010. - Т. 41, № 2. - С.68-89.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия.-М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. - 344с.
7. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы // Кардиологический вестник. - 2007.- Том II (XIV), №2. - С. 5-15.
8. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт». - 2012. - С. 205-215, 238-265.
9. Kaiser R., Dubový P., Haninec P. Vascular endothelial growth factor // Cesk Fysiol. - 2011. - Vol.60(2). - P. 48-51.
10. Sluimer J.C., Gasc J.M., van Wanroij J.L., Kisters N., Groeneweg M., Sollewijn Gelpke MD, Cleutjens J.P., van den Akker L.H., Corvol P., Wouters B.G., Daemen M.J., Bijnens A.P. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis // J Am Coll Cardiol.-2008.-Vol.51(13).-P.1258-1265.
11. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., De Bruijn E.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis // Pharmacol Rev. - 2004. - Vol. 56(4). - P.549-580.
12. Северина А.С., Шестакова М.В. Система ангиогенеза в норме и при сахарном диабете // Сахарный диабет. - 2004. - № 4. - С. 38-42.
13. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Украинский кардіологічний журнал. - 2011. - № 4. - С. 87-95.
14. 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(1). - P.13-19.
15. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy // Biol Pharm Bull. - 2011. - Vol.34(12). - P. 1785-1788.
16. Grünewald F.S., Prota A.E., Giese A., Ballmer-Hofer K. Structure-function analysis of VEGF receptor activation and the role of coreceptors in angiogenic signaling // Biochem Biophys Acta. - 2010. - Vol.1804(3). - P.567-580.
17. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза // Медицинская иммунология. - 2003. - Т.5, №5-6. - С. 493-506.
18. Спринджук М.В. Ангиогенез // Морфология.-2010. - Т.IV, №3. - С. 4-13.
19. Greenberg D.A., Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke// Cell Mol Life Sci. - 2013. - Vol.70(10). - P. 1753-1761.
20. Inoue M., Itoh H., Tanaka T. et al. Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma// Arterioscler.Tromb.Vasc. Biol. - 2001. - Vol.21. - P. 560-566.
21. Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile Ph.G et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression // N.Med. - 2001. - Vol.7. - P. 425-429.
22. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability // Circulation. -2004. - Vol.110(14). - P. 2032-2038.
23. Roy H., Bhardwaj Sh., Babu M. et al. VEGF-A, VEGF-D, VEGF R1, VEGF R2, Nk-kB and RAGE in atherosclerotic lesions of diabetic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // FASEB J.-2006.-Vol.20.-P.2159-2161.
24. Morsi W.G., Sheker O.G., Ismail E.F. et al. HO-1 and VEGF gene expression in human arteries with advanced atherosclerosis // Clin.Biochem. - 2006. - Vol.39. - P. 1057-1062.
25. Kimura P., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis // Atherosclerosis. - 2007. - Vol.194. - P. 182-188.
26. Stannard A.K., Khurama R., Evans I.M. et al. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF- α // Arterioscler.Tromb.Vasc.Biol. - 2007. - Vol.27. - P. 494-502.

27. Schenone S., Bondavalli F., Botta M. Antiangiogenic agents: an update on small molecule VEGFR inhibitors // *Curr Med Chem.* - 2007. - Vol.14(23). - P. 2495-516.
28. Moreira I.S., Fernandes P.A., Ramos M.J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition--a critical review // *Anticancer Agents Med Chem.* - 2007. - Vol.7(2). - P. 223-245.
29. Chlebova K., Bryja V., Dvorak P., Kozubik A., Wilcox W.R., Krejci P. High molecular weight FGF2: the biology of a nuclear growth factor // *Cell Mol Life Sci.* - 2009. - Vol.66(2). - P. 225-235.
30. Славченко И.Ю., Борейко Е.В., Гавриш Т.Г., Костюченко И.П., Кордюм В.А. Биосинтез основного фактора роста фибробластов человека в клетках *Escherichia coli* и его очистка // *Биополимери і клітина.* - 2003. - Т.19, № 2. - С. 179-184.
31. Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis // *J Wound Care.* - 2009. - Vol.18(12). - P. 516-519.
32. Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Мачхин И.Н. Основные активаторы ангиогенеза и их применение в кардиологии // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* - 2005. - № 6 (44). - С. 199-207.
33. Подгребельный А.Н., Смирнова О.М., Дедов И.И., Ильин А.В. Никанкина Л.В. и др. Атеросклероз и факторы роста у пациентов с сахарным диабетом типа 2 // *Сахарный диабет.* - 2005. - №1. - С. 26-29.
34. Renhai Cao, Ebba Brakenhielm, Robert Pawliuk, David Wariaro, Mark J.Post, Eric Wahlberg, Philippe Leboulch. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2 // *Nature Medicine.* - 2003. - Vol.9 (5). - P. 604-613.
35. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // *Бюллетень СО РАМН.* - 2010. - Том 30, №6. - С. 89-92.
36. Щава С.В. Значение основного фактора роста фибробластов в постишемическом неангиогенезе: автореф. ...канд.мед.наук: 03.00.25. - Владивосток, 2008. - 22 с.
37. Tello-Montoliu A., Patel J.V., Lip G.Y. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications // *J Thromb Haemost.* - 2006. - Vol.4(9). - P. 1864-1874.
38. Shestenko O.P., Nikonov S.D., Mertvetsov N.P. Angiogenin and its role in angiogenesis // *Mol Biol (Mosk).* - 2001. - Vol.35(3). - P.349-371.
39. Pyatibratov M.G., Kostyukova A.S. New insights into the role of angiogenin in actin polymerization // *Int Rev Cell Mol Biol.* - 2012. - Vol.295. - P. 175-198.
40. Gao X., Xu Z. Mechanisms of action of angiogenin // *Acta Biochim Biophys Sin.* - 2008. - Vol.40(7). - P. 619-624.
41. Siebert J., Reiwier-Gostomska M., Mysliwska J., Marek N., Raczynska K., Glasner L. Glycemic control influences serum angiogenin concentrations in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* - 2010. - Vol.33(8). - P. 18-30.
42. Tello-Montoliu A., Marin F., Patel J., Roldan V., Mainar L., Vicente V., Sogorb F., Lip G.Y. Plasma angiogenin levels in acute coronary syndromes: implications for prognosis // *Eur Heart J.* - 2007. - Vol.28(24). - P. 3006-3011.
43. Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н., Ширшова С.А. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза // *Фундаментальные исследования. Медицинские науки.* - 2012. - №4. - С. 264-269.
44. Никитина Н.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений // *Саратовский научно-медицинский журнал.* - 2010. - Т.6, №4. - С. 786-790.
45. Кухтина Н.Б., Арефьева Т.Е., Арефьева А.М. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интима артерий у больных ИБС // *Терапевтический вестник.* - 2008. - № 4. - С.63-69.
46. Liu ZH, Chen LL, Deng XL, Song HJ, Liao YF, Zeng TS, Zheng J, Li HQ. Methylation status of CpG sites in the MCP-1 promoter is correlated to serum MCP-1 in Type 2 diabetes // *J Endocrinol Invest.* - 2012. - Vol.35(6). - P. 585-589.
47. Cabeza N., Li Z., Schulz C. Et al. Surface expression of collagen receptor Fc receptor-gamma/glycoprotein VI is enhanced on platelets in type 2 diabetes and mediates release of CD40 ligand and activation of endothelial cells // *Diabetes.* - 2004. - Vol.53(8). - P. 2117-2122.

Тұжырым

ПРОАНГИОГЕНДИК ФАКТОРЛАРДЫҢ СИППАТАМАСЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ РӨЛІ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУЫ)С.С. Искакова¹, Г.М. Жармаханова¹, М. Дворацка²¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университеті, фармакология кафедрасы, Ақтөбе, Қазақстан²К. Марчинковский атындағы медицина университеті, фармакология кафедрасы, Познань, Польша

Осы жұмыста ангиогенездің проангиогендік факторлар туралы қазіргі заманға сай әдебиеттің мәліметтері берілген және олардың ангиогенез үрдістің реттелуіндегі маңызы көрсетілген. Адам физиологиясы және патологиясында ангиогенез ең өзекті мәселе болып табылады. Бұл үрдістің реттелу механизмі әлі толық зерттелмеген. Ангиогенезді бақылайтын биохимиялық және молекулалық факторлардың әсер етуі түсіндірмесі қан тамырларының бір қалыпты дамуымен қатар, жаңа патологиялық қан тамырларының түзілу механизмін түсіну үшін маңызды болып келеді.

Негізгі сөздер: ангиогенез, проангиогендік факторлар, антиангиогендік факторлар, артериогенез.

Summary

CHARACTERIZATION OF PROANGIOGENIC FACTORS AND THEIR PATHOGENETIC ROLE (REVIEW)S. Iskakova¹, G. Zharmakhanova¹, M. Dworacka²¹ West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Kazakhstan² Department of Pharmacology Poznan University of Medical Sciences, Poland

On the basis of analysis of the literature devoted to the study of pro-angiogenic factors, shows their significant role in the regulation of angiogenesis. The problem of angiogenesis is one of the most important in human physiology and pathology. Regulation of this process is not sufficiently studied. Explanation of the action of biochemical and molecular factors controlling angiogenesis is fundamental to understanding how the normal development of the vessels, and the pathological mechanism of the formation of new blood vessels.

Keywords: angiogenesis, proangiogenic factors, antiangiogenic factors, arteriogenesis.