

# ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[Н. Л. Светозарский<sup>1</sup>](#), [А. А. Артифексова<sup>2</sup>](#), [С. Н. Светозарский<sup>3</sup>](#)

<sup>1</sup>ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Нижний Новгород)

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Медицинский информационно-аналитический центр» (г. Нижний Новгород)

<sup>3</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства (г. Нижний Новгород)

В обзоре литературы представлены основные сведения о факторе роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и сферах его клинического применения. Рассмотрены физиологические и патологические пути образования сосудов и факторы регуляции ангиогенеза. Описаны основные свойства VEGF и его рецепторов, их роль в регуляции сосудистого роста в норме и при развитии злокачественных новообразований и заболеваний сетчатки. Обобщены сведения о препаратах, ингибирующих VEGF-опосредованный ангиогенез. Указано несколько направлений дальнейшего развития антиангиогенной терапии.

*Ключевые слова:* ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов, антиангиогенная терапия, лечение рака, возрастная макулярная дегенерация.

---

**Светозарский Николай Львович** — кандидат медицинских наук, врач-уролог ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», e-mail: svetozarskij@rambler.ru

**Артифексова Анна Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, врач-методист ГБУЗ НО «Медицинский информационно-аналитический центр», e-mail: artifeksova@yandex.ru

**Светозарский Сергей Николаевич** — врач-офтальмолог офтальмологического отделения ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр», e-mail: svetozarskij@rambler.ru

---

*Введение.* Рост новых кровеносных сосудов, обеспечивающих транспорт питательных веществ и кислорода, представляет собой основу многих физиологических

и патологических процессов. Активный рост сосудов сопровождается, с одной стороны, нормальный рост и развитие организма в пре- и постнатальном периоде, заживление ран, развитие плаценты и желтого тела, и, с другой стороны, развитие раковых опухолей, ревматоидный артрит, ожирение, псориаз, бронхиальную астму, возрастную макулярную дегенерацию сетчатки (ВМД). Пониженная активность ангиогенеза отмечается в старости и при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, инсульт, атеросклероз периферических сосудов и др. [1, 2]. Попытки фармакологически активировать рост сосудов пока не принесли успеха. В то же время изучение механизмов регуляции ангиогенеза позволило за последнее десятилетие создать целый ряд лекарств, направленно блокирующих рост новообразованных сосудов [3]. Многие из них вошли в состав первой и второй линий лечения почечно-клеточного рака, рака молочной железы и других локализаций, а также возрастных и сосудистых поражений сетчатки.

*Механизмы роста сосудов.* Существует несколько путей образования сосудов [4]:

- васкулогенез — рост сосудов у эмбриона с дифференцировкой ангиобластов в эндотелиоциты (после рождения также имеется небольшое количество циркулирующих прогениторных клеток);
- ангиогенез — прораствание новых сосудов из уже имеющейся сети сосудов;
- инвагинация с разделением сосудистой стенки и образованием дочерних сосудов;
- сосудистое кооптирование — присвоение опухолью имеющихся сосудов;
- сосудистая или «васкулогенная» мимикрия — выстилка просвета сосуда клетками опухоли;
- дифференцировка опухолевых клеток в эндотелиоциты.

Отметим, что физиологичными являются первые три пути, последние специфичны для канцерогенеза. Ангиогенез — основной путь роста сосудов у человека после рождения. Он проходит в несколько стадий: активация эндотелиоцитов, синтез протеаз и растворение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток к ангиогенному стимулу, пролиферация эндотелиоцитов и образование первичной сосудистой стенки, ремоделирование сосуда, формирование полноценной структуры сосудистой стенки [5].

В регуляции ангиогенеза принимают участие как активирующие, так и ингибирующие ангиогенные факторы [6, 7], некоторые из которых приведены в табл. 1.

*Таблица 1*

**Активирующие и ингибирующие факторы ангиогенеза**

Факторы активации ангиогенеза	Ингибиторы ангиогенеза
-------------------------------	------------------------

<p>Факторы роста: фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующие факторы роста (TGF-<math>\alpha</math>, -<math>\beta</math>), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), плацентарный фактор роста PlGF  Ангиогенин  Ангиопоэтин-1  Гормоны (лептин, эритропоэтин)  Колонистимулирующие факторы (G-CSF, GM-CSF)  Активаторы плазминогена  Интерлейкин-8  Белки базальной мембраны (интегрины, кадгерины и др.)  Матриксные металлопротеиназы (MMPs)</p>	<p>Растворимые рецепторы VEGF (sVEGFR)  Ангиопоэтин-2  Вазостатин  Ангиостатин (фрагмент плазминогена)  Эндостатин  Интерферон-<math>\alpha</math>, -<math>\beta</math>, -<math>\gamma</math>  Интерлейкин-4, -12, -18  Индукцибельный протеин-10  Тромбоспондин  Тромбоцитарный фактор-4  Ретиноиды  Ингибиторы матриксных металлопротеаз (TIMP-1, -2)  Гормоны (пролактин)</p>
--	--

Большое значение в регуляции ангиогенеза играет фактор роста эндотелия сосудов VEGF (Vascular endothelial growth factor) и его рецепторы. Семейство молекул VEGF включает несколько факторов: VEGF-A, -B, -C, -D, -E, обнаруженный у Орф-вируса, и плацентарный фактор роста PlGF [6]. VEGF-A, -B и PlGF — основные регуляторы роста кровеносных сосудов, VEGF-C и -D необходимы для формирования лимфатических сосудов [6, 7].

VEGF-A, также называемый VEGF, является одним из наиболее хорошо изученных факторов ангиогенеза, который рассматривается в качестве точки приложения ряда новых лекарственных средств для лечения рака и заболеваний сетчатки [8]. В этой связи особый интерес для практического врача представляет знакомство с основными биологическими свойствами VEGF и их клиническим применением.

*Биологические свойства VEGF-A.* Впервые выделил и дал соответствующее название молекуле VEGF Наполеон Феррара в 1989 году [9] VEGF-A — гликопротеид с молекулярной массой около 45 кД. Идентифицирован ряд изоформ VEGF-A, в частности VEGF-121, -145, -162, -165, -165b, -183, -189, -206. Кроме аминокислотного состава они отличаются по способности связывать гепарин и проникать через биологические мембраны [10].

VEGF стимулирует пролиферацию клеток эндотелия сосудов, изолированных из артерий, вен и лимфатических сосудов *in vitro* [11]. На многих моделях показано активирующее действие VEGF на ангиогенез *in vivo* [6]. VEGF-A жизненно необходим для развития организма в эмбриональном и раннем постнатальном периодах. Инактивация одного аллеля VEGF-A приводит к гибели эмбриона при сроке 11-12 дней [12]. Введение мышам ингибиторов VEGF в возрасте от 1-го до 8-ми дней приводит к остановке роста и летальному исходу [13]. VEGF-A важен для эндохондрального роста кости, его

ингибирование вызывает обратимую остановку роста костного скелета [14]. VEGF-A участвует в регуляции ангиогенеза в ходе менструального цикла [15]. VEGF-A способствует выживанию клеток эндотелия *in vitro* и *in vivo*. Известно, что VEGF-A индуцирует выработку белков-ингибиторов апоптоза Bcl-2, A1 и сурвивина клетками эндотелия. Ингибирование VEGF в неонатальном периоде у мышей приводит к апоптозу и регрессу васкуляризации, в то время как у взрослых особей такого эффекта не обнаружено, что указывает на изменение функции VEGF в ходе онтогенеза. Введение VEGF приводит к быстрому кратковременному повышению проницаемости сосудов. Основной точкой приложения VEGF являются клетки эндотелия, но митогенные и другие его эффекты были изучены и на других клетках, в том числе нейронах, VEGF вызывает хемотаксис моноцитов [15]. VEGF активирует экспрессию оксида азота, простаглицина и других цитокинов, способствующих вазодилатации.

*Рецепторы VEGF-A.* Изучено 2 вида тирозинкиназных рецепторов к VEGF-A — VEGFR-1 и -2. Функционирование и сигнальные пути VEGFR-1 неодинаковы у эндотелиальных и других видов клеток, изменяются они и в процессе онтогенеза. VEGFR-1 связывает молекулы VEGF-A, -B и PlGF. VEGFR-1 опосредует такие немитогенные функции в клетках эндотелия, как высвобождение факторов роста, активацию матриксных металлопротеиназ (MMP-9). Кроме того, он участвует в регуляции гемопоэза и хемотаксисе моноцитов [16].

VEGFR-2 связывает VEGF-A с высокой афинностью, имеет сродство к VEGF-C и -D. Этот рецептор опосредует основные свойства VEGF-A — активацию ангиогенеза и повышение проницаемости эндотелия. При связывании с лигандом происходит димеризация и фосфорилирование рецептора, что активирует сигнальный путь митоза, хемотаксиса и повышения выживаемости [15]. Интересно, что эффект от активации мембранного рецептора отличен от активации внутриклеточного рецептора. Так, артериальный морфогенез индуцируется лишь по сигнальному пути внутриклеточного VEGFR-2 [17].

*Значение VEGF-A для роста опухоли.* В отличие от нормального сосудистого русла сосуды опухоли обычно представляют собой неупорядоченную сеть взаимосвязанных, извилистых трубчатых структур с высокой проницаемостью. В этой сети трудно выделить артериолы и вены, в структуре стенки не всегда определяются перicytes и гладкомышечные клетки [4]. Быстрый рост опухолевой ткани определяет ряд факторов развития гипоксии: несоответствие роста клеток опухоли и эндотелия, неупорядоченная сеть сосудов с низкой скоростью кровотока, высокое давление тканевой жидкости [18, 19]. При гипоксии повышается уровень гипоксия-индуцибельного фактора-1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ), который активирует экспрессию VEGF. VEGF повышает проницаемость сосудов, ведет к дезорганизации сосудистой стенки, что усугубляет гипоксию и способствует распространению клеток опухоли и росту метастазов. Клетки эндотелия в опухолевом окружении меняют свои свойства и нередко приобретают устойчивость к ингибиторам ангиогенеза [4]. VEGF может стимулировать васкулогенез в опухоли путем привлечения из костного мозга гемопоэтических и эндотелиальных клеток-предшественников [20, 21].

Клетки многих опухолей секретируют VEGF-A *in vitro*. Высокие уровни VEGF в сыворотке крови были выявлены при раке молочной железы, колоректальном, немелкоклеточном раке легкого, почечно-клеточном раке, глиобластоме и других злокачественных новообразованиях [19, 22].

Выживаемость пациентов с высоким уровнем VEGF значительно ниже, чем у больных с низкой экспрессией VEGF. Прогностическая ценность уровня VEGF в отношении развития метастазов составила 73 % независимо от поражения лимфатических узлов [19]. Ряд исследований указывают на возможность использования уровня VEGF в качестве

маркера прогноза при раке легкого и предстательной железы (РПЖ) [23, 24]. Необходимо также отметить, что в мета-анализе, включавшем 12 исследований, прогностическая роль VEGF-A при РПЖ не подтвердилась [25].

*Значение VEGF в развитии неоваскуляризации сетчатки глаза.* Рост сосудов в сетчатке осуществляется двумя путями: посредством васкулогенеза и ангиогенеза [26]. Экспрессия VEGF в пренатальном и раннем неонатальном периодах во многом определяет активность этих процессов и, как результат, нормальную васкуляризацию сетчатки [27]. Наибольшие уровни VEGF в ткани сетчатки определяются на 1-й неделе постнатального развития. В дальнейшем уровень VEGF плавно снижается и определяется в основном парциальным давлением кислорода в крови [28]. Гипероксия подавляет выработку VEGF, что приводит к апоптозу клеток эндотелия и запустеванию сосудов. В клинической практике гипероксия развивается при кислородной терапии у недоношенных детей. Недостаток VEGF в этой ситуации способствует развитию первой стадии ретинопатии недоношенных [29]. Экспрессия генов VEGF активируется в условиях гипоксии, что объясняет повышенный уровень VEGF-A в ткани сетчатки при моделировании ишемических поражений сетчатки, а также в водянистой влаге и стекловидном теле у пациентов с диабетической пролиферативной ретинопатией [30]. Ряд работ показали ведущую роль VEGF как активатора ангиогенеза при ишемических поражениях сетчатки и возрастной макулярной дегенерации [15, 31].

*VEGF как мишень антиангиогенной терапии и возможные механизмы резистентности.* Об антиангиогенной терапии как о стратегия борьбы с ростом опухоли впервые заговорил Фолькман в 1971 году [32]. Изучение ключевого регулятора ангиогенеза — VEGF и его рецепторов позволило начать разработку таргетных препаратов, избирательно воздействующих на те или иные звенья сигнального пути фактора роста эндотелия сосудов.

При блокировании сигнального пути VEGF разворачиваются сразу несколько механизмов торможения ангиогенеза [19]. Во-первых, приостанавливается рост новых сосудов, и частично запустевают имеющиеся. Во-вторых, недостаток VEGF как фактора, способствующего выживанию клеток эндотелия, ведет к апоптозу клеток эндотелия сосудов опухоли. Кроме того, в отсутствие VEGF не происходит хемотаксиса эндотелиальных клеток-предшественников, способствующих васкуляризации опухоли. Введение ингибиторов фактора роста опосредованно приводит к вазоконстрикции.

Разработаны и применяются препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез. По механизму действия их можно разделить на 3 группы: взаимодействующие с молекулой VEGF, с рецепторами VEGF и направленные на внутриклеточные сигнальные пути рецепторов VEGF. В табл. 2 суммированы основные сведения о современных анти-VEGF препаратах, применяемых для лечения рака и поражений сетчатки [19, 22, 33–36].

Таблица 2

### **Лекарственные препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез**

Лекарство	Тип действующего вещества	Точка приложения	Применение
-----------	---------------------------	------------------	------------

Бевацизумаб (авастин)	Моноклональные человеческие антитела	VEGF-A	Распространенный колоректальный рак, распространенный неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легких, распространенный рак молочной железы, рецидивирующая глиобластома, распространенный почечно-клеточный рак
Рамуцирумаб (Cyramza / цирамза)	Моноклональные человеческие антитела	VEGF-связывающий домен рецептора VEGFR-2	Распространенный немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак желудка
Сорафениб (нексавар)	Белок-ингибитор тирозинкиназ	Сигнальный путь рецепторов VEGFR-2 и тромбоцитарного фактора роста	Распространенный почечно- и печеночно-клеточный рак
Сунитиниб (сутент)	Ингибитор тирозинкиназ	Сигнальный путь рецепторов VEGFR и тромбоцитарного фактора роста	Распространенный почечно-клеточный рак
Пазопаниб (вотриент)	Ингибитор тирозинкиназ	Сигнальный путь рецепторов VEGFR и тромбоцитарного фактора роста	Распространенный почечно-клеточный рак, распространенная саркома мягких тканей (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию
Вандетаниб (зактима, капрелса)	Ингибитор тирозинкиназ	Сигнальный путь рецепторов VEGFR и тромбоцитарного фактора роста	Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы
Афлиберцепт (Айлия / Eylea — раствор для интравитреальных инъекций; Залтрап)	Рекомбинантный белок, внеклеточные домены рецепторов VEGFR-1 и -2	VEGF-A, -B, PlGF-1, -2	Айлия / Eylea: неоваскулярная форма ВМД, диабетический макулярный отек, макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки. Залтрап: колоректальный рак
Регорафениб (Stivarga)	Ингибитор тирозинкиназ	Сигнальный путь рецепторов VEGFR	Колоректальный рак; гастроинтестинальные стромальные опухоли
Акситиниб (Inlyta)	Ингибитор тирозинкиназ	Сигнальный путь рецепторов VEGFR-2	Распространенный почечно-клеточный рак
Пегаптаниб (макуген — раствор для интравитреальных инъекций)	Пегилированный аптамер (олигонуклеотид)	VEGF-165	Неоваскулярная форма ВМД
Ранибизумаб (луцентис)	Моноклональные антитела к VEGF-A	VEGF	Неоваскулярная форма ВМД, диабетический макулярный отек, макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки, миопическая хориоидальная неоваскуляризация

Конберцепт	Рекомбинантный белок, внеклеточные домены рецепторов VEGFR-1 и -2	VEGF-A, -B, -C, PlGF	Неоваскулярная форма ВМД
------------	---	----------------------	--------------------------

Необходимо отметить, что при системном применении для этой группы лекарств характерны малое терапевтическое окно и высокая частота побочных эффектов. К последним относят артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, протеинурию вследствие поражения почек, угнетение костного мозга, сыпь и сенсорную невропатию [37].

В лечении поражений сетчатки ингибиторы ангиогенеза показали высокую эффективность, заключающуюся в регрессе новообразованных сосудов и повышении остроты зрения [31, 33, 38]. Применение данной группы препаратов в лечении рака позволяет добиться снижения темпов прогрессирования болезни, но приводит к увеличению выживаемости больных [19, 37]. Отчасти это связано с развитием механизмов *резистентности* в ткани опухоли. К ним относят гиперэкспрессию других факторов активации ангиогенеза в условиях гипоксии, усугубляемой введением ингибиторов VEGF. Некоторые клетки опухоли приобретают мутации, обуславливающие толерантность к гипоксии. Активируются другие типы роста сосудов, менее чувствительные к действию ингибиторов VEGF, — васкулогенез (из циркулирующих прогениторных клеток), инвагинация, сосудистое кооптирование, «васкулогенная» мимикрия, дифференцировка опухолевых клеток в эндотелиоциты [4].

*Заключение.* Изучение механизмов сосудистого роста позволили установить целый ряд активирующих и ингибирующих цитокинов, среди которых ведущую роль играет фактор роста эндотелия сосудов. Знание структуры его изоформ, рецепторов и сигнальных путей определило точки приложения для новой группы таргетных лекарственных средств — блокаторов ангиогенеза. Эти препараты рекомендованы к применению в онкологии, но их эффективность не всегда превосходит эффективность традиционных схем полихимиотерапии. В лечении поражений сетчатки ингибиторы ангиогенеза показали более значительный эффект, заключающийся в регрессе новообразованных сосудов и повышении остроты зрения. Предполагают несколько направлений дальнейшего развития антиангиогенной терапии. В ближайшее время это — оптимизация схем лечения — доз и длительности приема препаратов, выявление различий в механизме действия и клиническом эффекте ингибиторов тирозинкиназ и анти-VEGF антител. В долгосрочной перспективе — создание препаратов, направленных сразу на несколько ключевых регуляторов ангиогенеза, поиск механизмов, ограничивающих специфичные для онкогенеза пути роста сосудов — сосудистое кооптирование, «васкулогенную» мимикрию и дифференцировку опухолевых клеток в эндотелиоциты [2-4].

#### *Список литературы*

1. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease / P. Carmeliet // Nat. Med. — 2003. — N 9. — P. 653-660.
2. Ferrara N. Angiogenesis as a therapeutic target / N. Ferrara, R. S. Kerbel // Nature. — 2005. — Vol. 438. — P. 967-974.
3. De Falco S. Antiangiogenesis therapy : an update after the first decade / S. De Falco // The Korean J. of Internal Medicine. — 2014. — N 29 (1). — P. 1-11.
4. Carmeliet P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R. K. Jain // Nature. — 2011. — Vol. 473 (7347). — P. 298-307.
5. Folkman J. Angiogenesis : an organizing principle for drug discovery? / J. Folkman //

- Nature Reviews Drug Discovery. — 2007. — Vol. 6, N 4. — P. 273-286.
6. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor : basic science and clinical progress / N. Ferrara // *Endocr. Rev.* — 2004. — Vol. 25. — P. 581-611.
  7. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В. П. Чехонин [и др.] // *Вестн. РАМН.* — 2012. — № 2. — С. 23-34.
  8. Герштейн Е. С. Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной противоопухолевой терапии / Е. С. Герштейн, Н. Е. Кушлинский // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 4-9.
  9. Ferrara N. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells / N. Ferrara, W. J. Henzel // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 161 (2). — P. 851-8.
  10. Structure-function analysis of VEGF receptor activation and the role of coreceptors in angiogenic signaling / F. S. Grünewald [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta.* — 2010. — Vol. 1804 (3). — P. 567-580.
  11. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen / D. W. Leung [et al.] // *Science.* — 1989. — Vol. 246 (4935). — P. 1306-9.
  12. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene / N. Ferrara [et al.] // *Nature.* — 1996. — Vol. 380 (6573). — P. 439-42.
  13. Redundant roles of VEGF-B and PlGF during selective VEGF-A blockade in mice / A. K. Malik [et al.] // *Blood.* — 2006. — Vol. 107. — P. 550-7.
  14. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation / H. P. Gerber [et al.] // *Nat. Med.* — 1999. — N 5. — P. 623-8.
  15. Ferrara N. VEGF-A : a critical regulator of blood vessel growth / N. Ferrara // *Eur. Cytokine Netw.* — 2009. — Vol. 20 (4). — P. 158-63.
  16. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. LeCouter // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9 (6). — P. 669-76.
  17. Carmeliet P. VEGF receptor 2 endocytic trafficking regulates arterial morphogenesis / P. Carmeliet, M. Simons // *Dev. Cell.* — 2010. — Vol. 18 (5). — P. 713-24.
  18. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Breast Cancer / A. A. Lanahan [et al.] // *International J. of Molecular Sciences.* — 2014. — Vol. 15 (12). — P. 23024-23041.
  19. Niu G. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-angiogenic Target for Cancer Therapy / G. Niu, X. Chen // *Current drug targets.* — 2010. — Vol. 11 (8). — P. 1000-1017.
  20. The multifaceted circulating endothelial cell in cancer : towards marker and target identification / F. Bertolini [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* — 2006. — Vol. 6 (11). — P. 835-45.
  21. Vascular and haematopoietic stem cells : novel targets for anti-angiogenesis therapy? / S. Rafii [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* — 2002. — Vol. 2 (11). — P. 826-35.
  22. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis / S. H. Lee [et al.] // *Annals of Surgical Treatment and Research.* — 2015. — Vol. 89 (1). — P. 1-8.
  23. Vascular endothelial growth factor 189 mRNA isoform expression specifically correlates with tumor angiogenesis, patient survival, and postoperative relapse in non-small-cell lung cancer / A. Yuan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19 (2). — P. 432-41.
  24. Wang K. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with prostate cancer : a systematic review with meta-analysis / K. Wang, H. L. Peng, L. K. Li // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13 (11). — P. 5665-9.
  25. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in prostate cancer : a systematic review and meta-analysis / Z. Q. Liu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8 (2).

- P. 2289-98.
26. Hughes S. Vascularization of the human fetal retina : roles of vasculogenesis and angiogenesis / S. Hughes, H. Yang, T. Chan-Ling // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2000. — Vol. 41 (5). — P. 1217-28.
  27. Gariano R. F. Expression of angiogenesis-related genes during retinal development / R. F. Gariano, D. Hu, J. Helms // *Gene Expr Patterns.* — 2006. — Vol. 6 (2). — P. 187-92.
  28. Vascular Endothelial Growth Factor in Eye Disease / J. S. Penn [et al.] // *Progress in retinal and eye research.* — 2008. — Vol. 27 (4). — P. 331-371.
  29. West H. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes / H. West, W. D. Richardson, M. Fruttiger // *Development.* — 2005. — Vol. 132 (8). — P. 1855-62.
  30. Diabetic Retinopathy : Vascular and Inflammatory Disease / F. Semeraro [et al.] // *J. of Diabetes Research.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 582060.
  31. Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors / V. Chong // *Ophthalmologica.* — 2012. — Vol. 227. Suppl. 1. — P. 2-10.
  32. Folkman J. Tumor angiogenesis : therapeutic implications / J. Folkman // *N. Engl. J. Med.* — 1971. — Vol. 285 (21). — P. 1182-6.
  33. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization : from molecular characterization to update on clinical application / Y. Zhang [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy.* — 2015. — N 9. — P. 3413-3421.
  34. Lu X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration / X. Lu, X. Sun // *Drug Design, Development and Therapy.* — 2015. — N 9. — P. 2311-2320.
  35. Multicenter phase II study of Apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer / X. Hu [et al.] // *BMC Cancer.* — 2014. — Vol. 14. — P. 820.
  36. Ciombor K. K. Aflibercept / K. K. Ciombor, J. Berlin, E. Chan // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* — 2013. — Vol. 19 (8). — P. 1920-1925.
  37. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Breast Cancer / T. B. Kristensen [et al.] // *International J. of Molecular Sciences.* — 2014. — Vol. 15 (12). — P. 23024-23041.
  38. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) / U. Schmidt-Erfurth [et al.] // *The British J. of Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 98 (9). — P. 1144-1167.

# GROWTH PROMOTING FACTOR OF ENDOTHELIUM OF VESSELS: BIOLOGICAL PROPERTIES AND PRACTICAL VALUE (LITERATURE REVIEW)

*N. L. Svetoarskiy<sup>1</sup>, A. A. Artifeksova<sup>2</sup>, S. N. Svetoarskiy<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>SBHE «Nizhny Novgorod regional hospital n. a. N. A. Semashko» (Nizhny Novgorod)

<sup>2</sup>SBHE NR «Medical information and analysis center» (Nizhny Novgorod)

<sup>3</sup>FBHE «Privolzhsky regional medical center» Federal Medical Biological Agency (Nizhny Novgorod)

The main data on growth promoting factor of endothelium of vessels are presented in the literature review (vascular endothelial growth factor, VEGF) and spheres of its clinical application. Physiological and pathological methods of vessels formation and factors of angiogenesis regulation are considered in the article. The main VEGF properties and its receptors, their role in regulation of vascular growth in norm are described and at development of malignant neoplasms and retina diseases. Data on the preparations inhibiting the VEGF-mediated angiogenesis are generalized. Some directions of further development of anti-angiogenic therapy are specified.

**Keywords:** angiogenesis, growth promoting factor of endothelium of vessels, anti-angiogenic therapy, cancer therapy, age macular degeneration.

---

## About authors:

**Svetoarskiy Nikolay Lvovich** — candidate of medical science, urologist at SBHE «Nizhny Novgorod regional hospital n. a. N. A. Semashko», e-mail: svetoarskiy@rambler.ru

**Artifeksova Anna Alekseevna** — doctor of medical science, professor, doctor methodologist at SBHE NR «Medical information and analysis center», e-mail: artifeksova@yandex.ru

**Svetoarskiy Sergey Nikolaevich** — ophthalmologist of ophthalmologic unit at FBHE «Privolzhsky regional medical center» Federal Medical Biological Agency, e-mail: svetoarskiy@rambler.ru

## List of the Literature:

1. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease / P. Carmeliet // Nat. Med. — 2003. — N 9. — P. 653-660.
2. Ferrara N. Angiogenesis as a therapeutic target / N. Ferrara, R. S. Kerbel // Nature. — 2005. — Vol. 438. — P. 967-974.
3. De Falco S. Antiangiogenesis therapy : an update after the first decade / S. De Falco // The Korean J. of Internal Medicine. — 2014. — N 29 (1). — P. 1-11.
4. Carmeliet P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet,

- R. K. Jain // *Nature*. — 2011. — Vol. 473 (7347). — P. 298-307.
5. Folkman J. Angiogenesis : an organizing principle for drug discovery? / J. Folkman // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2007. — Vol. 6, N 4. — P. 273-286.
  6. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor : basic science and clinical progress / N. Ferrara // *Endocr. Rev.* — 2004. — Vol. 25. — P. 581-611.
  7. VEGF role in development of neoplastic angiogenesis / V. P. Chekhonin [et al.] // *Bulletin of the RAMS*. — 2012. — N 2. — P. 23-34.
  8. Gerstein E. S. Modern ideas of mechanisms of signaling of increase factors as a basis of the effective molecular targeted antitumoral therapy / E. S. Gerstein, N. E. Kushlinsky // *Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. — 2007. — Vol. 5, N 1. — P 4-9.
  9. Ferrara N. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells / N. Ferrara, W. J. Henzel // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 161 (2). — P. 851-8.
  10. Structure-function analysis of VEGF receptor activation and the role of coreceptors in angiogenic signaling / F. S. Grünewald [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2010. — Vol. 1804 (3). — P. 567-580.
  11. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen / D. W. Leung [et al.] // *Science*. — 1989. — Vol. 246 (4935). — P. 1306-9.
  12. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene / N. Ferrara [et al.] // *Nature*. — 1996. — Vol. 380 (6573). — P. 439-42.
  13. Redundant roles of VEGF-B and PlGF during selective VEGF-A blockade in mice / A. K. Malik [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107. — P. 550-7.
  14. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation / H. P. Gerber [et al.] // *Nat. Med.* — 1999. — N 5. — P. 623-8.
  15. Ferrara N. VEGF-A : a critical regulator of blood vessel growth / N. Ferrara // *Eur. Cytokine Netw.* — 2009. — Vol. 20 (4). — P. 158-63.
  16. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. LeCouter // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9 (6). — P. 669-76.
  17. Carmeliet P. VEGF receptor 2 endocytic trafficking regulates arterial morphogenesis / P. Carmeliet, M. Simons // *Dev. Cell*. — 2010. — Vol. 18 (5). — P. 713-24.
  18. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Breast Cancer / A. A. Lanahan [et al.] // *International J. of Molecular Sciences*. — 2014. — Vol. 15 (12). — P. 23024-23041.
  19. Niu G. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-angiogenic Target for Cancer Therapy / G. Niu, X. Chen // *Current drug targets*. — 2010. — Vol. 11 (8). — P. 1000-1017.
  20. The multifaceted circulating endothelial cell in cancer : towards marker and target identification / F. Bertolini [et al.] // *Nat. Rev. Cancer*. — 2006. — Vol. 6 (11). — P. 835-45.
  21. Vascular and haematopoietic stem cells : novel targets for anti-angiogenesis therapy? / S. Rafii [et al.] // *Nat. Rev. Cancer*. — 2002. — Vol. 2 (11). — P. 826-35.
  22. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis / S. H. Lee [et al.] // *Annals of Surgical Treatment and Research*. — 2015. — Vol. 89 (1). — P. 1-8.
  23. Vascular endothelial growth factor 189 mRNA isoform expression specifically correlates with tumor angiogenesis, patient survival, and postoperative relapse in non-small-cell lung cancer / A. Yuan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19 (2). — P. 432-41.
  24. Wang K. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with prostate cancer : a systematic review with meta-analysis / K. Wang, H. L. Peng, L. K. Li // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13 (11). — P. 5665-9.
  25. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in prostate cancer : a systematic review and meta-analysis / Z. Q. Liu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8 (2).

- P. 2289-98.
26. Hughes S. Vascularization of the human fetal retina : roles of vasculogenesis and angiogenesis / S. Hughes, H. Yang, T. Chan-Ling // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2000. — Vol. 41 (5). — P. 1217-28.
  27. Gariano R. F. Expression of angiogenesis-related genes during retinal development / R. F. Gariano, D. Hu, J. Helms // *Gene Expr Patterns.* — 2006. — Vol. 6 (2). — P. 187-92.
  28. Vascular Endothelial Growth Factor in Eye Disease / J. S. Penn [et al.] // *Progress in retinal and eye research.* — 2008. — Vol. 27 (4). — P. 331-371.
  29. West H. Stabilization of the retinal vascular network by reciprocal feedback between blood vessels and astrocytes / H. West, W. D. Richardson, M. Fruttiger // *Development.* — 2005. — Vol. 132 (8). — P. 1855-62.
  30. Diabetic Retinopathy : Vascular and Inflammatory Disease / F. Semeraro [et al.] // *J. of Diabetes Research.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 582060.
  31. Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors / V. Chong // *Ophthalmologica.* — 2012. — Vol. 227. Suppl. 1. — P. 2-10.
  32. Folkman J. Tumor angiogenesis : therapeutic implications / J. Folkman // *N. Engl. J. Med.* — 1971. — Vol. 285 (21). — P. 1182-6.
  33. Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization : from molecular characterization to update on clinical application / Y. Zhang [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy.* — 2015. — N 9. — P. 3413-3421.
  34. Lu X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration / X. Lu, X. Sun // *Drug Design, Development and Therapy.* — 2015. — N 9. — P. 2311-2320.
  35. Multicenter phase II study of Apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer / X. Hu [et al.] // *BMC Cancer.* — 2014. — Vol. 14. — P. 820.
  36. Ciombor K. K. Aflibercept / K. K. Ciombor, J. Berlin, E. Chan // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* — 2013. — Vol. 19 (8). — P. 1920-1925.
  37. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Breast Cancer / T. B. Kristensen [et al.] // *International J. of Molecular Sciences.* — 2014. — Vol. 15 (12). — P. 23024-23041.
  38. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) / U. Schmidt-Erfurth [et al.] // *The British J. of Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 98 (9). — P. 1144-1167.