Резюме

Ангиогенез – образование сосудов из уже существующих, рассматривается как один из этапов формирования сосудов. Описано два типа ангиогенеза: разветвляющий и неразветвляющий. Ангиогенез задействован как в физиологических, так и патологических процессах, что обусловливает интерес к его изучению со стороны биомедицины. Протекание ангиогенеза состоит из 6 этапов, находящихся под контролем факторов микроокружения, в том числе, цитокинов и ростовых факторов, каждый из которых может обладать активирующим (проангиогенным) или ингибирующим (антиангиогенным) эффектом. Лиганд-рецепторые взаимодействия клеток, окружающих место образования сосудов, также могут оказывать влияние на этот сложный процесс. На сегодняшний день молекулярные механизмы воздействия цитокинов и ростовых факторов, а также межклеточных взаимодействий на ангиогенез остаются не изученными в полной мере. Однако показано, что сигналы, получаемые при ангиогенезе его участниками – клетками эндотелия, вызывают запуск в них каскадов реакций, приводящих к изменению экспрессии генов, влияя на фенотип и функцию клеток, на характер протекание процесса образования сосудов. Целью обзора служила систематизация современных представлений об ангиогенезе, молекулярных механизмах, задействованных в этом процессе. В обзоре представлены данные о характеристиках популяций эндотелиальных клеток в растущем сосуде, этапах ангиогенеза и факторах, контролирующих формирование сосудов. В обзоре освещены последние данные о сигнальных путях PI3K/Аkt, MАPK/ЕRK, mTОR, RhоА, Rас, Notch, Smаd2/3, Smаd1/5/8, STАT3, STАT5, NF-κB и молекулах, индуцируемых в эндотелиальных клетках при их взаимодействии с цитокинами, ростовыми факторами, а также при активации некоторых поверхностных рецепторов эндотелия (VЕGFR1, VЕGFR2, VЕGFR3, Tiе1, Tiе2, FGFR, PDGFR-α, PDGFR-β, TNFR1, TNFR2, VЕ-кадгерин, TβRI, TβRII). Особое внимание уделено описанию взаимодействия TGFβ сигналинга с другими сигнальными путями при ангиогенезе. Также в обзоре представлены современные данные об ингибиторах сигнальных путей, которые могут быть использованы как при изучении ангиогенеза, так и при необходимости его коррекции в терапии. В обзоре суммированы данные о 29 ингибиторах, находящихся на разных стадиях внедрения – от исследований in vitro, до применения в клинической практике.

***Resume***

Angiogenesis refers to the formation of new blood vessels from existing ones and is considered a crucial stage in vascular development. Two distinct types of angiogenesis have been identified: branching and non-branching angiogenesis. This process is involved in both normal physiological and pathological conditions, making it an area of significant interest for biomedical research. The development of angiogenesis involves a series of six stages, each controlled by various microenvironmental factors, such as cytokines and growth factors. These factors can either stimulate (pro-angiogenic) or inhibit (anti-angiogenic) the angiogenesis process. Additionally, ligand-receptor interactions between cells in the vicinity of the site of vessel formation play a role in regulating this intricate process. To date, the precise molecular mechanisms underlying the effects of cytokines, growth factors, and intercellular interactions in angiogenesis have not been fully elucidated. However, studies have demonstrated that signals received by endothelial cells during angiogenesis trigger a series of reactions within these cells, leading to alterations in gene expression and affecting the cellular phenotype and function. These changes influence the nature of vascular formation. The purpose of this review is to summarize current understandings of angiogenesis and its associated molecular mechanisms. The review presents data on the characteristics of endothelial cell populations in growing vessels, the stages of angiogenesis, and the factors that control vascular formation. It highlights the latest findings on signaling pathways such as PI3K/Akt, MARK/ERK, mTOR, RhoA, Ras, Notch, Smad2/3, Smad1/5/8, STАT3, STАT5, NF-κB, and molecules induced in endothelial cells during their interactions with cytokines and growth factors, as well as activation of certain endothelial surface receptors (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie1, Tie2, FGFR, PDGFR-α, PDGFR-β, TNFR1, TNFR2, VE-cadherin, and TßRI and TßRII. Special attention is given to the interaction between TGF-β signaling and other pathways during angiogenesis. Special attention is given to the description of the interaction between TGFβ signaling and other signaling pathways in angiogenesis. The review also provides current data on inhibitors of these signaling pathways, which can be used in the study of angiogenesis and, if necessary, in its correction during therapy. The review summarizes information on 29 such inhibitors at various stages of development – from in vitro research to clinical applications.