

РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА В РЕГУЛЯЦИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Л. Волкова, О. Аляутдина, доктор медицинских наук, профессор,
М. Пальцев, академик РАН и РАМН, профессор,
Е. Пальцева, доктор медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: mil-sergeeva@yandex.ru

Представлены данные о роли различных факторов ангиогенеза в процессах имплантации, подробно освещены современные взгляды на роль факторов роста в формировании и функционировании различных звеньев репродуктивной системы.

Ключевые слова: ангиогенез, ангиогенные факторы, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, ростовые факторы, фактор, индуцирующий имплантацию.

Нормальное течение гестации, как и всего процесса репродукции в целом (овуляция, имплантация, плацентация), зависит от состояния ангиогенеза, продукции ангиогенных факторов, контролирующих рост, развитие и регресс сосудов, а также стимулирующих пролиферацию клеток и тканей [3].

Процессы ангиогенеза находятся под контролем индукторов и ингибиторов васкуляризации. В норме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза преобладает над секрецией индукторов. В результате во взрослом организме процесс ангиогенеза подавлен, и только 0,01% эндотелиальных клеток способны к делению. Уменьшение синтеза ингибиторов или увеличение секреции индукторов приводит к стимуляции ангиогенеза. Данный процесс запускается или подавляется в результате нарушения равновесия между регуляторами и ингибиторами ангиогенеза [1, 2, 4].

Один из основных активаторов ангиогенеза в органах репродуктивной системы женщин – сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), который наряду с индукцией ангиогенеза повышает сосудистую проницаемость. Важную роль в этих процессах играют также факторы, регулирующие тонус сосудов маточно-плацентарно-плодного комплекса; из них большое значение имеет эндотелин [3].

В целом процесс ангиогенеза запускается и контролируется слаженной работой системы факторов роста (фактор роста фибробластов – ФРФ, СЭФР, фактор роста плаценты – ФРП и т.д.). Ростовые факторы вызывают пролиферацию эндотелиальных клеток, а также стимулируют протеолитическую деградацию экстрацеллюлярного матрикса посредством действия специфических протеаз – коллагеназ и плазминоген-активаторов, что увеличивает сосудистую проницаемость. Этот процесс дополняется хемотаксической миграцией эндотелиальных клеток и инвазией экстрацеллюлярного матрикса, формированием сосудистого каркаса посредством интра- и экстраклеточных механизмов через внутриклеточные вакуоли или внекле-

точные каналы и становлением функциональной зрелости эндотелия с образованием новых гладкомышечных клеток и перicyтов.

Выделяют 3 группы факторов, принимающих участие в ангиогенезе: физические, химические и биологические. С другой стороны, в число индукторов ангиогенеза входят стимуляторы прямого действия, которые индуцируют рост сосудов независимо от взаимодействия их с клетками других типов, и стимуляторы непрямого действия, влияние которых опосредуется через взаимодействие их с клетками других типов.

СЭФР является необходимым компонентом репродуктивных процессов, эмбрионального развития, формирования плаценты [1, 2, 4, 5]. Роль плаценты в биологической системе мать–плацента–плод очевидна. Однако участие пуповины в звене плацента–плод в качестве регулятора плацентарно-плодового кровотока изучено крайне недостаточно. Между тем эндотелий сосудов пуповины может служить дополнительным «поставщиком» вазоактивных и ангиогенных компонентов в кровоток плода. Нарушение баланса эндогенных регуляторов ангиогенеза и соединений, влияющих на тонус сосудов в плаценте и пуповине, по-видимому, способно привести к осложнениям беременности.

В основе различных процессов, происходящих в женской репродуктивной системе, лежат циклический рост и развитие новых сосудов. Ангиогенез имеет большое значение как для физиологических процессов (развитие фолликула, динамические изменения эндометрия), так и для патологических (синдром гиперстимуляции яичников, образование фолликулярных кист, развитие поликистоза яичников, эндометриоза, дисфункциональные маточные кровотечения).

Во время роста фолликула и последующего образования желтого тела формирование сосудистой сети происходит в слое тека-клеток яичников. После завершения процесса овуляции из разорвавшихся фолликулов образуются дополнительные сосуды. Наибольшую роль в яичниковом ангиогенезе играют СЭФР и ангиопоэтины (Ang1 и Ang2). Показано, что вышеназванные факторы роста участвуют не только в регуляции физиологических изменений женского репродуктивного тракта, но и в патогенезе ряда патологических состояний (например, в патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников).

При нормальном менструальном цикле рост сосудов эндометрия начинается в пролиферативную фазу и заканчивается к концу секреторной фазы и подготовки матки к имплантации. Каждый раз при регенерации эндометрия в процессе менструального цикла в его сосудистой сети происходит увеличение длины, разветвленности и закрученности спиральных артерий. Регуляция функции сосудов во время циклических изменений женского организма происходит за счет половых стероидов и других ангиогенных факторов. Показано, что уровень СЭФР увеличивается в 3 раза в секреторную фазу цикла по сравнению с таковым в пролиферативную и достигает пика к моменту менструации. Как прогестерон, так и эстрогены увеличивают экспрессию СЭФР стромальными клетками матки [1, 2, 5, 8, 11, 12].

Залогом успешного течения гестационного процесса, нормального внутриутробного развития плода и благоприятного исхода родов является адекватное функциони-

рование фетоплацентарного комплекса. Нарушения кровотока в системе мать—плацента—плод ведут к высокой перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленной преждевременными родами, гестозом и задержкой внутриутробного развития плода. Адаптация маточного кровотока к возрастающим потребностям плода осуществляется за счет вазодилатации и развития новых сосудов, а эти процессы запускаются системой ангиогенных факторов роста — СЭФР, ФРП, ФРФ и т.д. Богатыми источниками ростовых факторов являются эндометрий, децидуальная ткань и плацента.

В связи с возрастающими потребностями матки во время беременности ее сосудистая сеть проходит 3 основных этапа адаптации: вазодилатацию, увеличение проницаемости, рост и развитие новых сосудов. На начальных этапах гестационного процесса (7–11 дней) формируются интактные капилляры, которые окружают пласт синцитиотрофобласта. Эти мелкие сосуды образуют капиллярную сеть, сообщающуюся с лакунами синцитиотрофобласта, которые и формируют первую примитивную систему васкуляризации эмбриона. Наряду с ростом матки и ее сосудистой адаптацией к фетоплацентарному кровотоку радикальные изменения происходят и в глубоких слоях матки, снабжаемых базальными артериями. Основные этапы этих изменений были продемонстрированы О. Ногн [15] в процессе динамического исследования васкуляризации матки вне беременности и в первые месяцы гестации при одноплодной и многоплодной беременностях. Полученные данные показали изменчивость ангиогенеза в регуляции маточного кровообращения при беременности.

Предположение, согласно которому физиологические изменения в сосудистой системе матки регулируются гормонами, источником которых является трофобласт, впервые было высказано J. Bekeg [10]. В последнее время интерес исследователей обращен к хорионическому гонадотропину (ХГ) — гормону, отвечающему за физиологическое течение беременности. Было показано, что ХГ не только способен стимулировать инвазию трофобластических клеток, но и оказывает прямой ангиогенный эффект. В опытах *in vitro* по исследованию ХГ/лютеинизирующего гормона рецепторы, продуцируемые эндотелиальными клетками матки, реагировали на введение ХГ усилением формирования капилляров, что подтверждало гипотезу о ключевой роли ХГ в ангиогенезе и регуляции функции сосудов в репродуктивной системе человека. Было показано, что, выполняя прямую ангиогенную функцию, ХГ может действовать и посредством активации СЭФР в человеческих макрофагах. Установлено, что инсулиноподобный фактор роста-2 (ИПФ2) активно продуцируется цитотрофобластом и способствует ангиогенезу в матке. Выдвинута гипотеза, согласно которой действие ИПФ2 осуществляется через соответствующие рецепторы ИПФ2, которые экспрессируются эндотелием миометриальных и эндометриальных сосудов [2, 4, 5, 7, 11–13].

Общеизвестно, что рост плацентарных сосудов начинается примерно на 21-й день после зачатия и продолжается до конца беременности. На начальных этапах первичные сосуды заключены в массив сердцевины цитотрофобласта и покрыты толстой оболочкой синцитиотрофобласта. На этапе образования вторичных сосудов под слоем цитотрофобласта определяются отдельные хаотично рассеянные

тканевые клетки. Процесс васкуляризации можно наблюдать со стадии ранних третичных сосудов, когда обнаруживаются кругловатые или шнуровидные массы гематогенных клеток. Спустя 28 дней после зачатия уже отчетливо различим каркас будущих сосудов. На более поздних стадиях развития (через 32 дня и позже) можно увидеть эритроциты внутри сосудистого каркаса и несформированные пласты перicyтов. Этот момент развития сосудистой сети характеризуется отращиванием новых сосудов от дистальных концов уже существующих капилляров. На 6-й неделе гестации можно обнаружить базальную пластину вокруг сосудов ворсин. Развитие капилляров ворсин из гемобластических клеток наблюдается в срок до 10–12 нед. С этого срока беременности капилляры сворачиваются спиралью, становятся выпуклыми, формируя синусоиды, и выдаются по направлению к трофобласту, формируя так называемые синцитиокапиллярные мембраны. Вторая половина беременности характеризуется отсутствием признаков активного формирования новых сосудов, однако могут быть обнаружены участки спорадически образующихся капиллярных отростков. На этой стадии беременности можно дифференцировать стволые, промежуточные и терминальные сосуды, которые в дальнейшем обеспечат обмен питательными веществами и кислородом между матерью и плодом [2, 8, 12].

Человеческая плацента — богатый источник ангиогенных субстанций, играющих важную роль в формировании сосудистого русла плаценты и адаптации материнского организма к беременности. Описана экспрессия СЭФР в сосудах трофобласта и фетальных макрофагах внутри стромы ворсин, хотя эндотелий ворсин устойчив к действию СЭФР.

Исследованиями D. Goldman-Wohlh и соавт. [14] показано, что Ang1 выделяется из синцитиотрофобласта в I триместре гестации, а тирозинкиназные рецепторы-2 (Tie2) находятся в эндотелии сосудов матери и плода, так же как и внутри сосудов трофобласта, что указывает на их роль в развитии фетоплацентарной сосудистой системы. В последнее время рядом исследователей описан другой ангиогенный фактор — лептин, выделенный из плаценты и сыворотки крови беременных, что предполагает его участие в развитии сосудов в период гестации [2, 6, 9, 11].

Таким образом, можно предположить, что ключевым моментом физиологического обеспечения функционирования репродуктивной системы женщины и реализации детородной функции является циклический ангиогенез.

Прогрессирование беременности невозможно без четкого функционирования сложной сосудистой системы, обеспечивающей адекватный обмен между организмами матери и плода.

Необходимо более тщательно изучать молекулярно-функциональные аспекты васкуло- и ангиогенеза, а также саморегуляцию инвазии и формирование сосудов трофобласта во время гестации, что позволит разработать новые методы специфического воздействия на патологию ангиогенеза.

Литература

1. Бурлев В.А. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин // Проблемы репродукции. — 1999; 5: 6–13.

2. Бурлев В.А. и др. Регуляция ангиогенеза гестационного периода // Проблемы репродукции. – 2008; 3: 18–22.

3. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2006; 141 (2): 177–179.

4. Пальцев М.А. и др. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 2003. – 288. с.

5. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы // Проблемы репродукции. – 1996; 2: 8–12.

6. Agrawal R., Sladkevicius P., Engrmann L. et al. Vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries // Hum. Reprod. – 1998; 10: 651–655.

7. Anasti J., Kalantaridou S., Kimzey L. et al. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles // Hum. Reprod. – 1998; 13: 1144–1147.

8. Balen A., Mac Dougall J., Jacobs H. Polycystic ovaries and their relevance to assisted conception // A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction. – 1999. – P. 109–130.

9. Battaglia C., Artini P., Genazzani A. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1996; 7: 342–346.

10. Beker J. C. Aetiology of eclampsia // Obstet Gynecol. – 1948; 756–765.

11. De Leo V., la Marca A., Ditto A. et al. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. – 1999; 72 (2): 282–285.

12. Dobrzycka B., Terlikowski S., Kowalczyk O. et al. Serum levels of VEGF and VEGF-C in patients with endometrial cancer // Eur. Cytokine Netw. – 2011; 22 (1): 45–51.

13. Fulghesu A., Ciampelli M., Belosi C. et al. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the ovarian stroma/total area ratio // Fertil. Steril. – 2001; 76 (2): 326–331.

14. Goldman-Wohlh D., Ariel I. Tie-2 and angioepoietine -2 expression at the fetal-maternal interface: a receptor ligand model for vascular remodeling // Hum. Reprod. – 2000; 6: (1): 81–87.

15. Horn O. Histologische Studien über den menschlichen uterus. Berlin: Karger, 1918.

ROLE OF ANGIOGENESIS IN THE REGULATION OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

L. Volkova; Professor **O. Alyautdina**, MD; Professor **M. Paltsev**, Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences; **E. Paltseva**, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives data on the role of various angiogenic factors during implantation processes and details the present views on the implication of growth factors in the development and performance of different components of the reproductive system.

Key words: angiogenesis, angiogenic factors, vascular endothelial growth factor, growth factors, implantation-inducing factor.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ НОВОГО БИОМАТЕРИАЛА «ГИАМАТРИКС®»

Р. Рахматуллин, кандидат медицинских наук,
О. Бурлуцкая, кандидат биологических наук, **И. Гильмутдинова**,
Л. Адельшина, **Т. Бурцева**, кандидат биологических наук
Оренбургский государственный университет, НПП «Наносинтез»,
Оренбург
E-mail: Lab@hyamatrix.ru

Исследована биологическая совместимость биопластического материала «Гиаматрикс®», изготовленного методом фотоиндуцированной сшивки макромолекул в гидрогеле на основе нативной, химически не модифицированной гиалуроновой кислоты в культуре мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Показано отсутствие цитотоксического влияния исследуемого материала «Гиаматрикс®» в культуре мультипотентных мезенхимально стромальных клеток. Результаты длительного культивирования клеток и изучения их морфологии свидетельствуют о хорошем состоянии при продолжительном культивировании и демонстрируют хорошую биологическую совместимость материала.

Ключевые слова: биоматериал, гиалуроновая кислота, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

В настоящее время благодаря развитию новых уникальных технологий разрабатываются полностью биосовместимые конструкции, расширяющие применение биомедицинских материалов для замены или укрепления пораженных или изношенных органов и тканей. Одна из ключевых проблем данного наукоемкого направления – создание экологически чистых материалов с максимально полезными свойствами. Успешное внедрение в практику экспериментальной биологии и медицины методов длительного культивирования клеток, в том числе клеток – предшественников специализированной ткани, создало предпосылки для разработки новых технологий заместительной клеточной и тканевой терапии и конструирования биоискусственных органов [1].

Основными свойствами биологически совместимых материалов для создания тканеинженерной конструкции должны быть: отсутствие цитотоксичности; поддержание адгезии, фиксации; создание условий для адекватной пролиферации и цитодифференцировки тканевых структур; достаточная механическая прочность, соответствующая клиническому назначению, а также биорезорбируемость, осуществляемая обычными метаболическими путями [1–9]. В связи с этим разработка новых биопластических материалов для оптимизации репаративных потенциалов клеток и тканей на основе нативной (химически немодифицированной) гиалуроновой кислоты (ГК) чрезвычайно актуальна [3].

Цель данного исследования состояла в оценке токсичности и биологической совместимости биопластического