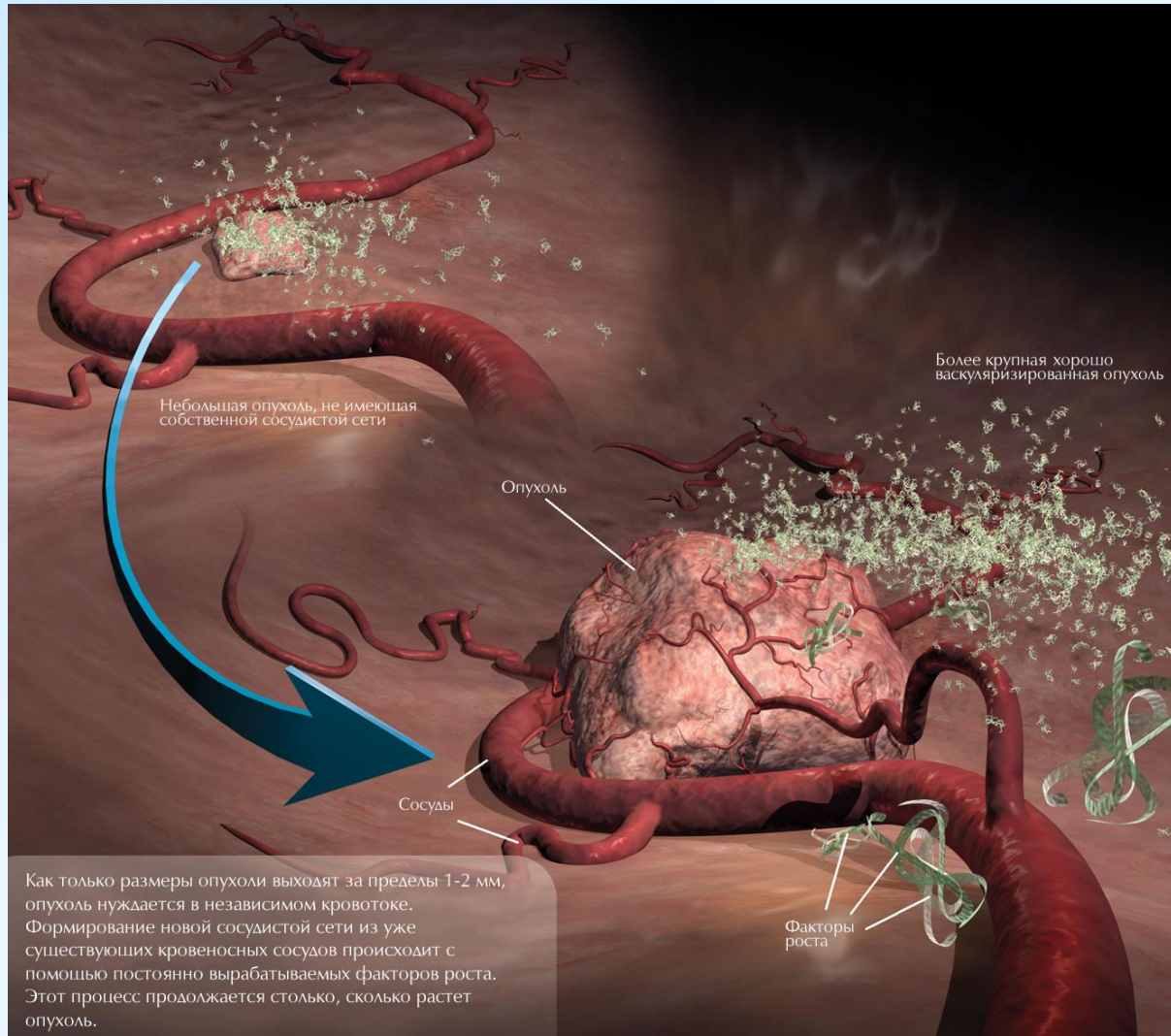


***АНГИОГЕНЕЗ
И ВАСКУЛОГЕНЕЗ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ:
НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ ПАТОГЕНЕЗА И
ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ***

**д.м.н. В.В. Климонтов
НИИКЭЛ, НГМУ**

ОПУХОЛЕВЫЙ АНГИОГЕНЕЗ



АНГИОГЕНЕЗ И ВАСКУЛОГЕНЕЗ: МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ СОСУДОВ

- *Ангиогенез* – образование новых сосудов из ранее существующих путем миграции и пролиферации дифференцированных эндотелиальных клеток.
- *Васкулогенез* – образование новых сосудов *de novo* из гематopoэтических клеток.

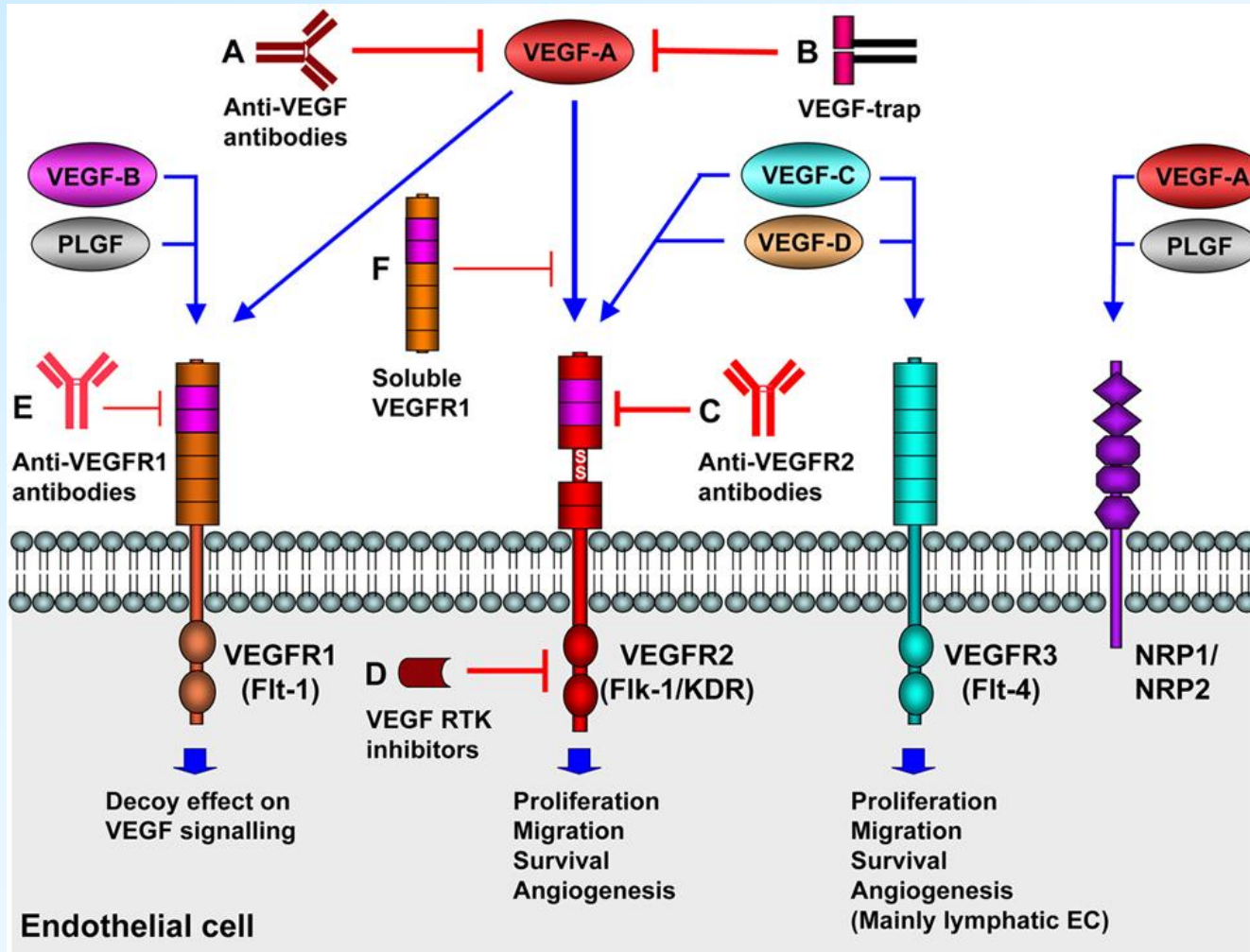
ЭТАПЫ АНГИОГЕНЕЗА

- 1. Активация эндотелиальных клеток, экспрессия в них протеаз, растворение базальной мембраны.**
- 2. Миграция эндотелиальных клеток из стенок сосудов через периваскулярную ткань по направлению к ангиогенному стимулу.**
- 3. Образование первичных высокопроницаемых сосудистых структур.**
- 4. Стабилизация и "взросление" этих структур за счет привлечения перицитов и гладкомышечных клеток, организация их в сложную трехмерную сосудистую сеть.**

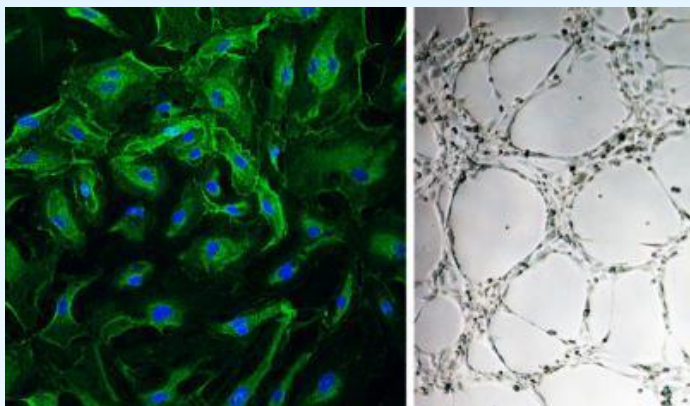
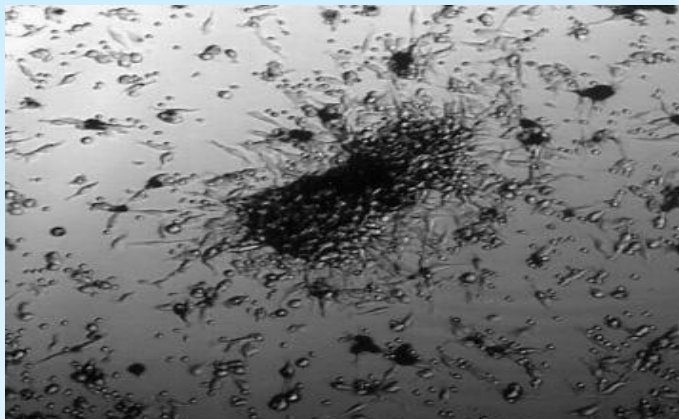
АКТИВАТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ АНГИОГЕНЕЗА

Активаторы	Ингибиторы
<ul style="list-style-type: none">▪ Факторы роста (VEGF, TGF-β, FGF и др.)▪ Ангиопоэтин-1▪ Колониестимулирующие факторы (G-CSF, GM-CSF)▪ Ангиогенин▪ Матриксные металло-протеиназы, активаторы плазминогена▪ Белки, связанные с мембраной (интегрины, кадгерины и др.)▪ Гормоны (эритропоэтин, лептин)	<ul style="list-style-type: none">▪ Ангиопоэтин-2*▪ Ангиостатин▪ Эндостатин▪ Интерферон-α, -β, -γ▪ Интерлейкин-4, -12, -18▪ Индуцибельный протеин-10▪ Тромбоцитарный фактор-4▪ Ингибиторы матриксных металлопротеаз▪ Ретиноиды▪ Пролактин

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИЗОФОРМЫ VEGF И ИХ ЭФФЕКТЫ



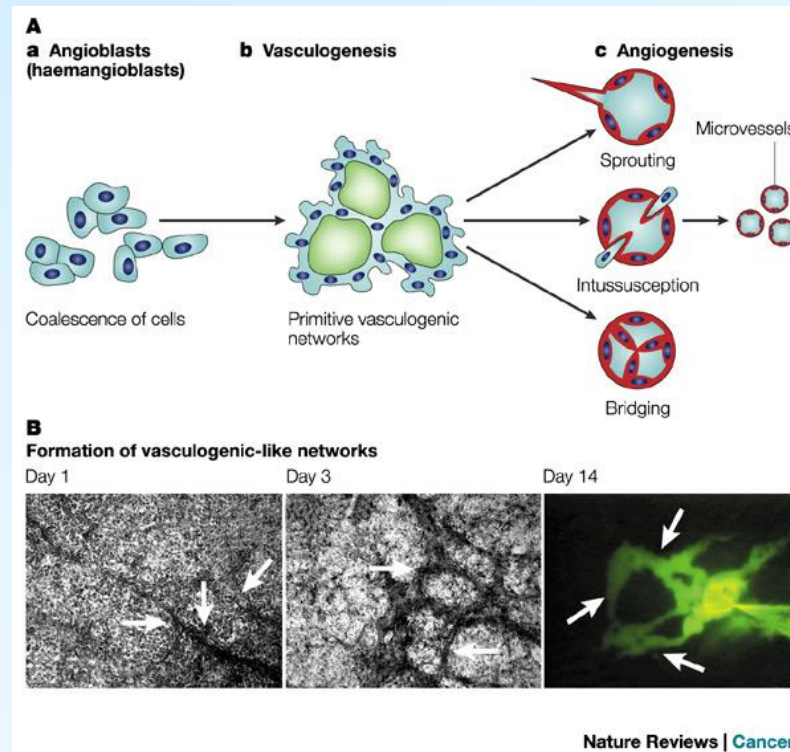
ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ (ЭПК)



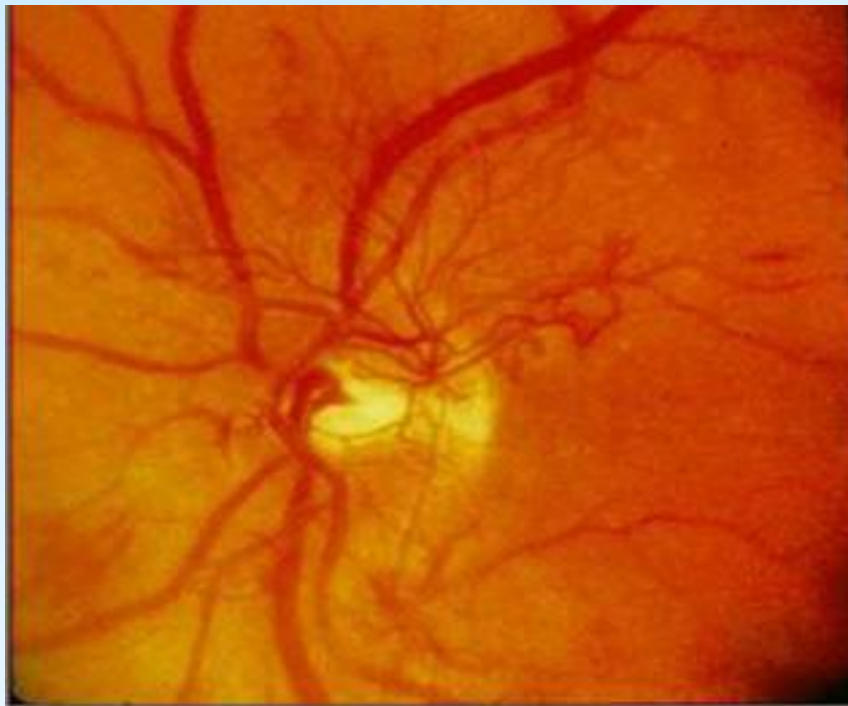
- **Маркеры: CD34⁺, CD133⁺, VEGF2R⁺.**
- **Источники: костный мозг, мезенхимальные предшественники, тканевые резидентные клетки.**
- **При возникновении ишемии или повреждении эндотелия могут быть мобилизованы в кровоток.**
- **Стимуляторы мобилизации: G-CSF и GM-CSF, VEGF, эритропоэтин и др.**
- **Поступившие в кровоток ЭПК мигрируют в зону повреждения, накапливаются в ней и дифференцируются в эндотелиоциты.**

ВАСКУЛОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ

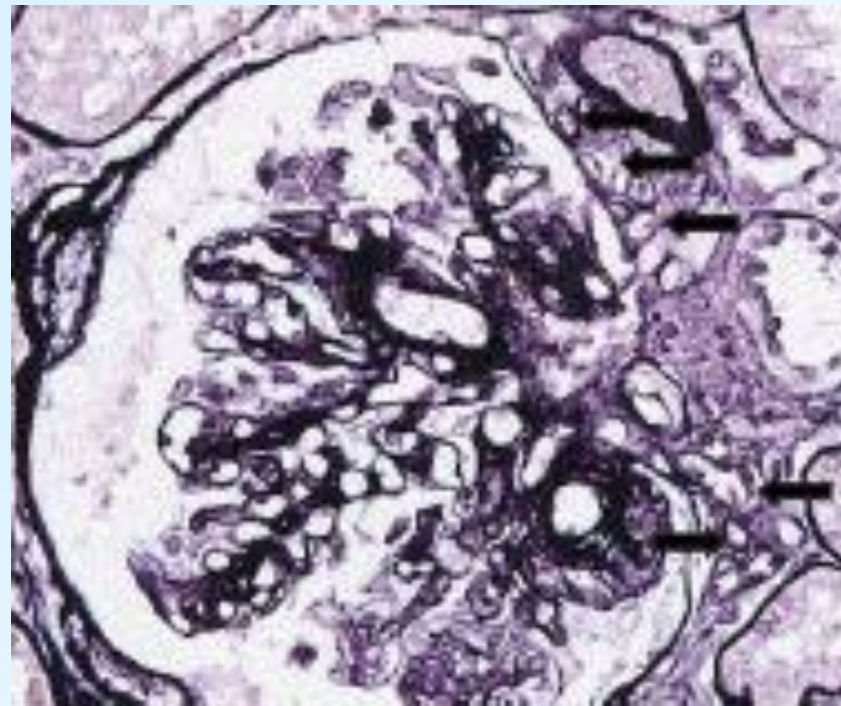
- **Сеть эндотелиальных клеток, создаваемая васкулогенезом, в дальнейшем служит каркасом для ангиогенеза.**



АНОМАЛЬНЫЙ АНГИОГЕНЕЗ В СЕТЧАТКЕ И В ПОЧКАХ ПРИ СД



**Неоваскуляризация сетчатки
глаза**



**Неоваскуляризация сосудистого
полюса клубочка**

ПОДАВЛЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКРОАНГИОПАТИИ

- Гипергликемия и связанные с ней расстройства метаболизма **нарушают нормальный ангиогенез** в зонах ишемии нижних конечностей, вызванной поражением крупных сосудов.
- Высокий уровень глюкозы снижает экспрессию рецепторов VEGF в культивируемых эндотелиальных клетках, подавляет способность этих клеток к направленной миграции и формированию сосудоподобных структур.

ИЗМЕНЕНИЯ ВАСКУЛОГЕНЕЗА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

- В сосудах эпиретинальных мембран у пациентов с пролиферативной ДР повышена экспрессия CD133, VEGFR-2, CD14 и SDF-1, что связано с активностью неоваскуляризации¹.
- Нарушение трофической функции ЭПК может способствовать развитию дегенеративных изменений сосудов сетчатки на непролиферативной стадии ДР, а избыточное количество и/или дисфункция ЭПК могут иметь отношение к неоваскуляризации сетчатки на пролиферативной стадии².

¹Abu El-Asrar A.M. et al. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89 (3): 222-228

²Goligorsky M.S. et al. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14 (3): 291-297

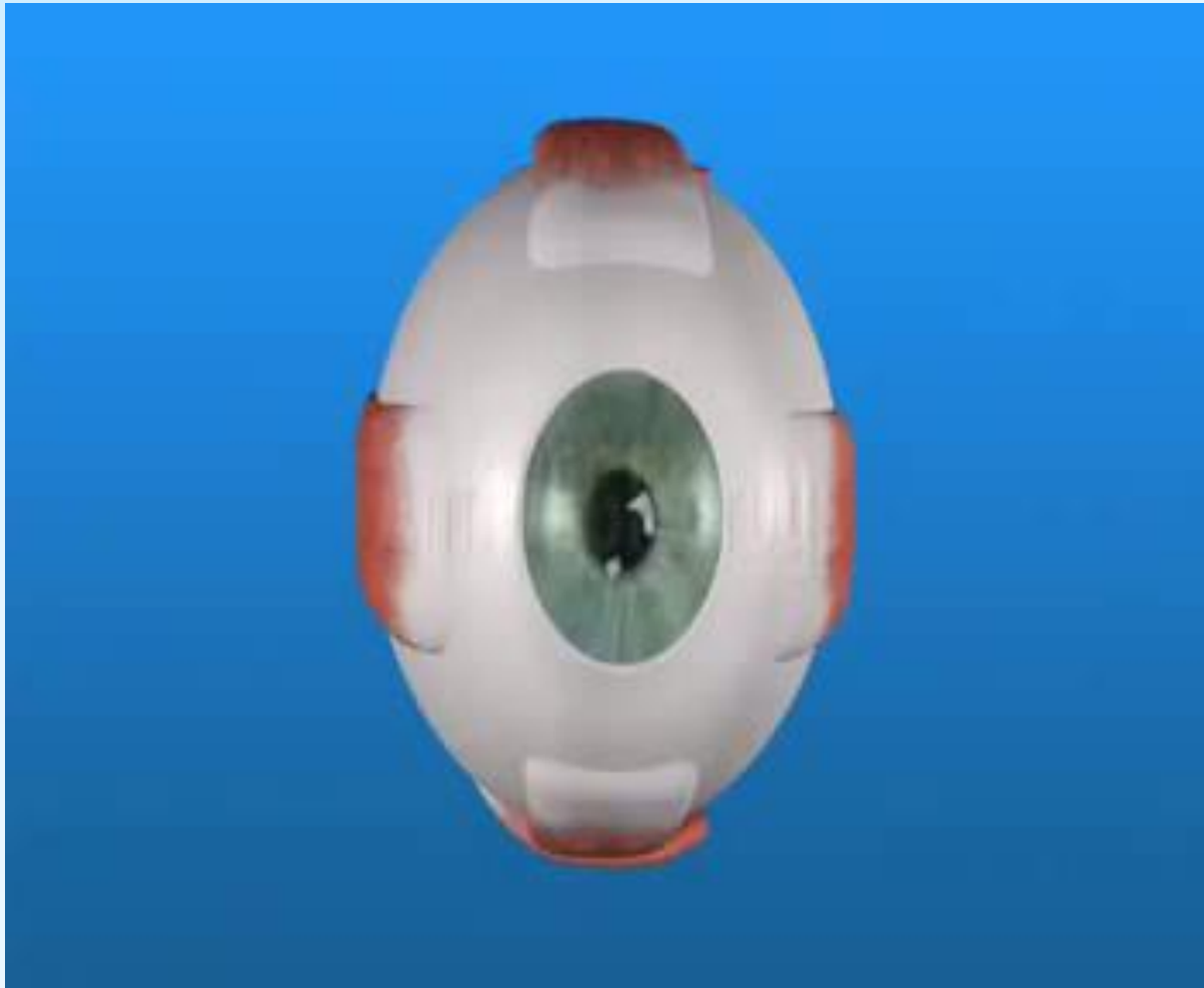
ИЗМЕНЕНИЯ ВАСКУЛОГЕНЕЗА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКРОАНГИОПАТИИ

- У больных СД с макроангиопатией снижается количество ЭПК циркулирующих в крови
- **«Диабетический парадокс»:** разнонаправленные изменения количества ЭПК при ретинопатии и макроангиопатии
- Для СД характерно нарушение мобилизации ЭПК из костного мозга, снижение пролиферации, увеличение апоптоза и снижение ангиогенного потенциала ЭПК

КОМБИНАЦИИ ГЕНОТИПОВ ФАКТОРОВ РЕГУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ СД2 У РУССКИХ ЖЕНЩИН

Точки полиморфизмов	Генотип	OR
VEGF-936:IL10-1082:IL10-592	CC-AA-AA	22,5
VEGF2578:TNF-863:IL10-592	AA-CA-CA	21,9
VEGF2578:TNF-863:TNF-308:IL10-592	AA-CA-GG-CA	21,9
VEGF-936:TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	CC-CA-GG-CC-AA	21,6
VEGF2578:TNF-863:TNF-308:IL10-592	AA-CA-GG-CA	20,9
VEGF2578:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592	CA-GA-GG-GG-CC	20,5
VEGF-936:TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	CC-CA-GG-GG-CC-AA	20,2
VEGF-936:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-AA-AA	19,7
VEGF-936:TNF-308:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-AA-AA	18,4

ИНГИБИТОРЫ VEGF В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ



АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Международное название	Коммерческое название	Характеристика
Ранибизумаб	Lucentis	Ингибирует все биологические активные изоформы VEGF
Пегаптаниб	Macugen	Специфически связывает изоформу VEGF-165
Бевацизумаб	Avastin	Активен в отношении всех изоформ VEGF-A
Афлиберсепт	VEGF Trap-Eye	Связывается со всеми изоформами фактора, а также с фактором роста плаценты (PlGF)

АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Исследование	n	Длительность, мес.	Группы больных	Результаты	
				Острота зрения, количество букв	Толщина сетчатки в макулярной области, мкм
RESOLVE	151	12	Ранибизумаб	+10,3	-194,2
			Плацебо	-1,4	-48,4
RESTORE	345	12	Ранибизумаб + имитация ЛКС	+6,1	-118,7
			Ранибизумаб + ЛКС	+5,8	-128,3
			Имитации инъекций + ЛКС	+0,8	-61,3
READ-2	126	24	Ранибизумаб	+7,7	-340
			ЛКС	+5,1	-286
			Ранибицумаб + ЛКС	+6,8	-258
DA VINCI	221	6	Афлиберцепт	от +8,5 до +11,4	от -127,3 до -194,5
			ЛКС	+2,5	+67,9
CRUIZ (CRVO)	392	6	Ранибизумаб	от +9,9 до +17,2	от -434 до -452
			Плацебо	от -2 до +3,6	-168

АНТИ-VEGF ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ (ПИЛОТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

- **Бевацизумаб уменьшает проницаемость сосудов и интенсивность неоваскуляризации при пролиферативной ДР¹.**
- **Сочетание бевацизумаба с панретинальной ЛКС способствует сохранению остроты зрения и уменьшает проницаемость новообразованных сосудов в большей степени, чем ЛКС².**

¹Avery RL. *Ophthalmology* 2006; 113 (10): 1695. e1-15

²Tonello M. et al. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86 (4): 385-9

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ

Локальные:

- Эндофтальмит
- Повреждение хрусталика
- Отслойка сетчатки

Системные:

- Артериальная гипертензия
- Протеинурия
- Нарушения коллатерального кровотока и процесса заживления ран

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АНГИОГЕНЕЗ ПРИ СД

- **Генные технологии:** локальное введение гена VEGF с помощью плазмиды или вирусного вектора в зону ишемии.
- **Клеточные технологии:** введение мононуклеаров периферической крови после стимуляции G-CSF и костного мозга в зону трофических нарушений.
- **Сочетание генных и клеточных технологий.**