

УДК 618.11:612.621:611.1.013

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-111-119

Для цитирования: Зенкина В.Г. Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 111–119.

Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады

Зенкина В.Г.

*Тихоокеанский государственный медицинский университет
690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2*

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен роли различных факторов роста в развитии сосудистого русла яичников. В каждом овариально-менструальном цикле гонады претерпевают изменения, сопровождающиеся образованием и разрушением кровеносных сосудов. Васкуляризация играет важную роль как при физиологических процессах, таких как развитие и атрезия фолликула, образование желтого тела, так и при патологических (синдром гиперстимуляции яичников, образование фолликулярных кист, развитие поликистоза яичников, эндометриоза, дисфункциональных маточных кровотечений). Основным ангиогенным фактором определен сосудистый эндотелиальный фактор роста, участвующий самостоятельно и через опосредующие факторы в овариогенезе, играющий важную роль в эндотелиальной клеточной дифференцировке и развитии сосудистого рисунка, стимулирующий эндотелиальную пролиферацию, миграцию и выживание экстравазальных клеток яичника. Ангиогенная активность в яичниках находится также под контролем других ростовых факторов: фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулино-подобного фактора роста-1, а также цитокинов (таких как тумор-некротический фактор, интерлейкины, компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ламинин, фибронектин) и их рецепторы (интегрины), матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы и регуляторы, протеазы (плазминоген, активаторы урокиназы и урокиназы тканевого типа)). Аберрантная продукция этих ангиогенных факторов может быть причиной сосудистой дисфункции и развития овариальных расстройств.

Представлены различные точки зрения на проблему васкулогенеза в женской гонаде, а также направления для дальнейших фундаментальных и практических исследований.

Ключевые слова: ангиогенез, ангиогенные факторы роста, яичник.

ВВЕДЕНИЕ

Роль ангиогенеза и ангиогенных факторов роста в циклическом функционировании репродуктивной системы женщины несомненна. Васкуляризация играет важную роль как при физиологических процессах, таких как развитие фолликула, динамические изменения эндометрия, так и при патологических: синдром гиперстиму-

ляции яичников, образование фолликулярных кист, развитие поликистоза яичников, эндометриоза, дисфункциональных маточных кровотечений [1, 2, 3, 4].

Важнейшим компонентом формирования сосудов в эмбриональном овариогенезе является миграция эндотелиальных клеток. Сосудистая система оказывает влияние на формирование структур яичников и раннего развития яйцеклеточных шаров, примордиальных фолликулов и других образований [5]. Высокая пластичность

✉ Зенкина Виктория Геннадьевна, e-mail: zena-74@mail.ru

микроциркуляторного русла в репродуктивном возрасте позволяет ему не только приспособляться к постоянным перестройкам функциональной деятельности фолликулов, но и активно влиять на эти процессы [6, 7]. Хорошо известно, что даже кратковременное нарушение кровотока в яичниках приводит к серьезным изменениям фолликулярного аппарата и продукции овариальных гормонов [8, 9, 10, 11].

Эндокринная функция яичника обеспечивается, прежде всего, беспрепятственным перемещением половых гормонов по сосудистому руслу. Распространение этих веществ непосредственно от гормонообразующих структур яичника осуществляется сосудами микроциркуляторного русла и капиллярами [7, 9, 12]. Если в растущих и функционально активных яичниках вокруг генеративных структур имеется хорошо развитое капиллярное русло, то при старении организма и снижении функции половых желез происходит выключение части сосудов. Прекращение циклической и гормональной деятельности яичника сопровождается снижением массы органа за счет уменьшения доли генеративных структур и обеднения перифолликулярных сосудистых сплетений [3, 7]. В ответ на эти изменения в сосудистой сети яичников развиваются процессы приспособительного характера (локальные расширения или сужения, образующиеся по ходу сосудов, перикалибровка и другие), которые вначале компенсируют возрастные перестройки кровеносных сосудов. Однако при прогрессирующем склерозе, деформации и гиалинозе артерий они уже не в состоянии восполнить дефицит кровоснабжения, что приводит к более значительным нарушениям структуры яичников [6, 13].

Ангиогенез состоит из трех фаз: фрагментации существующей базальной мембраны, миграции эндотелиальных клеток и их пролиферации в ответ на митогенный стимул [14, 15, 16, 17]. Ангиогенная активность находится под контролем основных ростовых факторов: сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулино-подобного фактора роста-1, а также цитокинов (таких, как тумор-некротический фактор, интерлейкины, компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ламинин, фибронектин) и их рецепторы (интегрины), матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы и регуляторы, протеазы (плазминоген, активаторы урокиназы и урокиназы тканевого типа), а также гипоксия, гипогликемия и стресс [1, 8, 10, 18, 19, 20, 21, 22,

23, 24, 25]. Следовательно, процессы ангиогенеза контролируются индукторами и ингибиторами васкуляризации [8, 26, 27].

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА

Основным ангиогенным фактором является сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), играющий важную роль в эндотелиальной клеточной дифференцировке и развитии сосудистого рисунка, стимулирующий эндотелиальную пролиферацию, миграцию и выживание экстравазальных клеток яичника [13, 18, 28, 29]. Экспрессия этого фактора обнаружена еще в яйценосных шнурах и развивающихся фолликулах, строме яичников в перинатальном онтогенезе [30, 31]. Иммуногистохимически обнаружена экспрессия белков и мРНК для различных изоформ СЭФР и в дефинитивной женской гонаде, а именно в яйцеклетках, клетках гранулезы и стромы яичников девушек и женщин в различные периоды онтогенеза. По данным авторов, наличие рецепторов к СЭФР- α , особенно в гранулезе, говорит о том, что данный фактор участвует в фолликулогенезе, пробуждая примордиальные фолликулы и продолжает свое действие в преантральных [13].

Другие исследователи продемонстрировали впервые у человека стимулирующее влияние лютеинизирующего гормона (ЛГ) на фолликулярный аппарат яичников через модуляцию ангиогенеза СЭФР- α [20]. Лечение с СЭФР способствует активации примордиальных фолликулов, обеспечивая альтернативный подход к стимуляции раннего развития фолликулов [20, 29]. Доказано дифференцированное регулирование экспрессии рецепторов СЭФР и фактора роста фибробластов с помощью фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в лютеиновых клетках яичников коров, что указывает на роль среды желтого тела в модуляции клеточных ответов на стимуляцию гонадотропинами [32].

ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ ФАКТОР

Влияние СЭФР на ангиогенез в яичниках – доказанный факт [33]. В настоящее время обнаружены факторы, стимулирующие или ослабляющие действие последнего. Одним из таких факторов является гипоксия-индуцибельный фактор (HIF), способствующий регуляции экспрессии СЭФР в лютеиновых клетках в ответ на гипоксию и усиливающий ангиогенез во время развития желтого тела [25, 34]. Клеточные реакции к гипоксии

опосредуются HIF-1, приводя к экспрессии кислородно регулируемых транскрипционных активаторов. Особенно выражено действие HIF-1 в быстро растущих тканях, таких как желтое тело яичника, в котором происходит специфическая активация СЭФР, фактора роста фибробластов, прокинетицин-рецептора, станниокальцина, эндотелина, участвующих в расцвете желтого тела [34]. Последние достижения в области репродуктивной медицины предположили участие СЭФР в развитии фолликулярного компартмента посредством ЛГ и ФСГ при регуляции экспрессии СЭФР через HIF-1 [9]. Яичники мышей с недостатком гипоксического фактора содержали меньшее число генеративных элементов, антральных фолликулов и желтых тел [35, 36].

Определена роль цитокинов, в частности фактора некроза опухолей, γ -интерферона, Fas-лиганда на ангиогенную активность и уровень м-РНК СЭФР, а также его рецепторов на протяжении лютеиновой стадии [1, 24]. Показана зависимость ангиогенеза в развитии желтого тела, лютеолизе от действия данных цитокинов [10, 12, 37]. Особенно важен такой эффект действия во время беременности в связи с активной секрецией прогестерона желтым телом.

ПРОИЗВОДНЫЙ ФАКТОР ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ

В каждом овариально-менструальном цикле гонады претерпевают изменения, сопровождающиеся образованием и разрушением кровеносных сосудов. Следующим фактором, регулирующим ангиогенез, является производный фактор пигментного эпителия, секретлируемый клетками гранулезы, фактор суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз, обладающий мощным антиангиогенным действием [22, 38]. Гранулезные клетки, как известно, выделяют антиангиогенные факторы, ограждающие их от преждевременной васкуляризации, однако все они еще не идентифицированы. Увеличение эстрогенов стимулирует клетки гранулезы к постепенному снижению секреции данного фактора, в то время как стимуляция прогестероном вызывает резкое снижение секреции фактора [38].

В дополнение к этому исследованию обнаружена обратная зависимость пигментного эпителия производного фактора и СЭФР от уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Именно уровень пигментного эпителия производного фактора был низким под высокими дозами ХГЧ, а уровень СЭФР – значительно повышен.

Вырабатывая производный фактор пигментного эпителия, клетки гранулезы ускоряют пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию и предотвращают негативный ангиогенез [38]. Доказана роль данного фактора в уменьшении аномальной неоваскуляризации, ингибировании проангиогенных факторов, включая СЭФР.

Васкуляризация яичника в репродуктивном периоде онтогенеза регулируется и такими факторами, как остеопонтин, тромбоспондин-1, дельта-подобный лиганд 4, прокинетицин-1 и простагландин E2 [11, 21]. Все эти факторы по-разному способствуют выживанию и функционированию овариального резерва и профилактируют аномальный ангиогенез [11]. Остеопонтин, секретлируемый гликопротеин, имеет несколько физиологических функций, определяющих успешную овуляцию и лютеинизацию. Выраженная активация остеопонтин в гранулезных клетках яичников была обнаружена в ответ на выброс гонадотропных гормонов, активацию рецепторов эпидермального фактора роста, которая повышает синтез прогестерона и экспрессию СЭФР в лютеиновую фазу, тем самым усиливая васкуляризацию желтого тела [39]. Этому же эффекту способствует и инсулиноподобный фактор роста, играющий существенную роль в стимулировании ангиогенеза через продукцию СЭФР в лютеиновых клетках и синтез стероидов [20, 40, 41]. Тромбоспондин-1 – гликопротеин тромбоцитов, опосредующий клеточную сигнализацию, ранозаживление, клеточную адгезию и ангиогенез, обнаружен в клетках теки и гранулезы фолликулов яичника. Данный фактор ингибирует ангиогенез через индукцию апоптоза эндотелиальных клеток и атрезию фолликулов. Экспрессия лиганда и рецептора меняется в течение репродуктивного цикла и регулируется, по крайней мере, частично гонадотропинами, сопровождая повышение уровня в овуляторном и лютеиновом ангиогенезе [10]. Выясняется роль кислых, цистеин-богатых, секретлируемых белков, вазоингибина-1 в ключевых процессах ангиогенеза в фазу лютеинизации [42]. Показана роль этих белков в регуляции проангиогенных факторов и компонентов внеклеточного матрикса фолликула во время лютеинизации. Представлены доказательства участия лептина в ангиогенном процессе на ранней стадии формирования желтого тела [43]. Это участие связано с факторами роста, которые экспрессируются в ответ на повышение содержания лептина в овариальной ткани, а именно фактор роста фибробластов, ангиопоэтин-1 и СЭФР [17, 23, 43].

Регуляция ангиогенеза имеет значение не только в физиологическом сосудистом процессе, но и в кистообразовании яичников, синдроме гиперстимуляции яичников, недостаточности лютеиновой функции, преждевременном истощении фолликулярного аппарата, эндометриозе и канцерогенезе [44]. Синдром поликистозных яичников является одной из наиболее частых эндокринных патологий среди женщин репродуктивного возраста. Обнаружено, что повышенный уровень СЭФР в сыворотке крови и фолликулярной жидкости способствует всем клиническим проявлениям данного синдрома, таким как ановуляция, олигоменорея, гиперандрогения, ожирение и инсулинорезистентность [40, 45, 46]. Авторами показано воздействие на уровень СЭФР в модели дегидроэпиандростерон-индуцированном синдроме поликистозных яичников, приводящее к частичному восстановлению фолликулогенеза, улучшению овуляции и развитию фолликулов. Следовательно, ингибирование ангиогенеза в яичниках может быть рассмотрено в лечении таких пациенток с целью восстановления функции женской гонады [45].

В развитии физиологического желтого тела и его патологии у человека тщательно регламентирована система связи между лютеиновыми стероидогенными клетками и эндотелием. Эта система гарантирует процесс васкуляризации в лютеиновую фазу и сочетается с быстрым выделением большого количества прогестерона в кровь. Регуляция эндотелиальной пролиферации и проницаемости под влиянием гонадотропинов является неотъемлемой частью этого процесса. На клеточном уровне эндотелиальная проницаемость зависит от межклеточных контактов между эндотелиальными клетками. Белки (окклюдин, нектин, клаудин и кадгерин), поддерживающие плотные контакты, имеют особое значение для проницаемости и, соответственно, для функции желтого тела, особенно во время беременности [47, 48].

Влияние ХГЧ на адгезивные молекулы белков опосредовано СЭФР. На функциональном уровне в ХГЧ-зависимом и СЭФР-опосредованном снижении данных белков происходит уменьшение плотности межклеточных контактов и увеличение эндотелиальной проницаемости. Нарушение данной системы, характеризующей избыточную проницаемость сосудов, может приводить к различной патологии, включая синдром гиперстимуляции яичников [47]. Аналогичные результаты о влиянии кадгерина в физиологической регуляции проницаемости капилляров получены Sidibé A. с соавт. в 2014 г. [49]. Дефект гена кадгерина приводит к накоплению коллагеновых волокон

вокруг капилляров (фиброз), достоверному увеличению межмембранного пространства между эндотелиальными клетками и, соответственно, повышению проницаемости капилляров. Результатом такого влияния становятся спонтанные кисты яичников [49]. Последующие работы показали, что фосфорилирование тирозина в молекуле кадгерина является физиологическим и гормонально регулируемым процессом в женской гонаде. Кроме того, этот процесс дополняет ранние этапы сосудистого ремоделирования, предполагая, что фосфорилирование кадгерина является биомаркером эндотелиальной активации клеток в естественных условиях [49]. Поддержание низкого уровня фосфорилирования кадгерина поддерживает барьерную функцию эндотелия в эстральном цикле. Высокий уровень фосфорилирования, наоборот, усиливает разобщение межклеточных контактов в эндотелии во время эструса и увеличивает риск опухолевого процесса [49].

Вспомогательные репродуктивные технологии постоянно совершенствуются, и результаты научных достижений позволяют врачам достигнуть более высоких результатов в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Одним из таких исследований является обнаружение экспрессии эндотелина-1 в гранулезных клетках яичника человека. Большинство рецепторов к эндотелину-1 локализуется в сосудах яичника, в частности в овуляторных фолликулах, в непосредственной близости от слоя гранулезы. Результаты проведенного исследования указывают на тот факт, что в человеческом яичнике система «эндотелин-1 – рецептор» преимущественно участвует в регуляции овариального кровотока, а не стероидогенеза [15, 46].

Ангиогенез, контролируемый некоторыми ростовыми факторами, происходит как в каждом овариальном цикле, так и является критическим в распространении опухолей яичника [24, 50]. Доказано повышение индекса активности СЭФР в цистаденомах, эндометриоидных и злокачественных образованиях. Следовательно, не исключена важная роль данного фактора роста в патологии женской гонады [37]. В целях выявления мишеней для эффективной противоопухолевой терапии были разработаны несколько факторов и их рецепторов, управляющие ангиогенезом. В группу данных факторов вошли тромбоцитарный фактор роста, ангиопоэтин и фактор роста фибробластов. Выявлена ключевая роль данных факторов в управлении ангиогенезом, которая в сочетании с антиангиогенной терапией позволила снизить прогрессирование рака яичников [1, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы характеризуют яичник как чрезвычайно динамичный орган. Эта особенность организации гонады связана с лабильностью его основных функций – генеративной и эндокринной, что в свою очередь вызывает закономерные перестройки внутриорганного сосудистого русла. Дефинитивный яичник – пример бурного циклического роста и регрессии капиллярных сетей. Эндотелиальные клетки овариальных фолликулов, желтых и атретических тел продуцируют специфические факторы, которые совместно или единолично регулируют процесс ангиогенеза. Эти факторы, в свою очередь, контролируются эндокринной, паракринной и аутокринной регуляцией, также как и метаболические сигналы, внутриклеточное содержание кислорода и старение. Аберрантная продукция этих ангиогенных факторов может быть причиной сосудистой дисфункции и развития овариальных расстройств. Дальнейшее выяснение специфической физиологической роли факторов ангиогенеза преовуляторного фолликула и развивающегося желтого тела может быть полезным в решении вопросов бесплодия у женщин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова О.В., Бичерова И.А., Демяшкин Г.А. Факторы роста и их значение в процессах репродукции // *Фундаментальные исследования*. 2006; 5: 82–83.
2. Зенкина В.Г., Каредина В.С. Действие пищевых добавок «Тингол-1» и «Тингол-2» на яичники крыс // *Тихоокеан. мед. журн.* 2003; 4: 35–36.
3. Зенкина В.Г., Солодкова О.А. Овариальный резерв женщин г. Владивостока в позднем репродуктивном периоде // *Фундамент. исслед.* 2014; 4: 76–80.
4. Galeati G., Spinaci M., Govoni N. Stimulatory effects of fasting on vascular endothelial growth factor (VEGF) production by growing pig ovarian follicles // *Reproduction*. 2003; 5: 647–652.
5. Зенкина В.Г. Морфологические особенности яичников плодов и новорожденных // *Фундаментальные исследования*. 2014; 7 (3): 504–508.
6. Каргалова Е.П., Кацук Л.Н., Ларюшкина А.В. Гистохимическая характеристика капилляров яичников крыс при введении женских половых гормонов // *Тихоокеан. мед. журн.* 2007; 4: 53–55.
7. Каргалова Е.П., Кацук Л.Н., Ларюшкина А.В. Функциональная морфология капиллярного русла яичников после введения женских половых гормонов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18: 22.
8. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор литературы) // *Пробл. репрод.* 2008; 3: 18–22.
9. Бурлев В.А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом // *Пробл. репрод.* 2011; 5: 25–32.
10. Зенкина В.Г. Значение апоптоза в яичниках при развитии некоторых заболеваний репродуктивной системы // *Фундамент. исслед.* 2011; 6: 227–230.
11. Fátima L.A., Evangelista M.C., Silva R.S. et al. FSH up-regulates angiogenic factors in luteal cells of buffaloes // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2013; 45 (4): 224–237.
12. Bukovsky A. Sex steroid-mediated reprogramming of vascular smooth muscle cells to stem cells and neurons: possible utilization of sex steroid combinations for regenerative treatment without utilization of in vitro developed stem cells // *Cell Cycle*. 2009; 8 (24): 4079–4084.
13. Abramovich D., Irusta G., Bas D. et al. Angiopoietins/TIE2 system and VEGF are involved in ovarian function in a DHEA rat model of polycystic ovary syndrome // *Endocrinology*. 2012; 153 (7): 3446–3456.
14. Стрижаков А.Н., Пирогова М.Н., Шахламова М.Н. и др. Роль сосудисто-эндотелиального фактора роста и его рецепторов в овариальном ангиогенезе и апоплексии яичника // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2014; 5: 40–47.
15. Brown H.M., Russell D.L. Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease // *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20 (1): 29–39.
16. Delli Carpini J., Karam A.K., Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer // *Angiogenesis*. 2010; 13 (1): 43–58.
17. Herr D., Bekes I., Wulff C. Regulation of endothelial permeability in the primate corpora lutea: implications for ovarian hyperstimulation syndrome // *Reproduction*. 2015; 149 (2): 71–79.
18. Abdel-Ghani M.A., Shimizu T., Suzuki H. Expression pattern of vascular endothelial growth factor in canine folliculogenesis and its effect on the growth and development of follicles after ovarian organ culture // *Reprod. Domest. Anim.* 2014; 49 (5): 734–743.
19. Chouhan V.S., Dangi S.S., Gupta M. et al. Stimulatory effect of vascular endothelial growth factor on progesterone production and survivability of cultured bubaline luteal cells // *Anim. Reprod. Sci.* 2014; 148 (3–4): 251–259.
20. Hazzard T.M., Stouffer R.L. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14 (6): 883–900.

21. Kuwabara Y., Katayama A., Tomiyama R. et al. Gonadotropin regulation and role of ovarian osteopontin in the periovulatory period // *J. Endocrinol.* 2015; 224 (1): 49–59.
22. Rico C., Dodelet-Devillers A., Paquet M. et al. HIF1 activity in granulosa cells is required for FSH-regulated Vegfa expression and follicle survival in mice // *Biol. Reprod.* 2014; 90 (6): 135.
23. Uniyal S., Panda R.P., Chouhan V.S. et al. Expression and localization of insulin-like growth factor system in corpus luteum during different stages of estrous cycle in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) and the effect of insulin-like growth factor I on production of vascular endothelial growth factor and progesterone in luteal cells cultured in vitro // *Theriogenology.* 2015; 83 (1): 58–77.
24. Wang J., Shi M., Xi Y. et al. Recombinant human vascular endothelial growth factor receptor 1 effectively inhibits angiogenesis *in vivo* // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (5): 3432–3438.
25. Zhu G., Chen X., Mao Y. et al. Characterization of annexin A2 in chicken follicle development: Evidence for its involvement in angiogenesis // *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 161: 104–111.
26. Coppola F., Ferrari B., Barusi L. et al. Follicular fluid levels of vascular endothelial growth factor and early corpus luteum function during assisted reproductive technology cycles // *J. Exp. Clin. Assist. Reprod.* 2005; 30: 2–13.
27. Gutman G., Barak V., Maslovitz S. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-A and its soluble receptor sFlt-1 by luteinizing hormone in vivo: implication for ovarian follicle angiogenesis // *Fertil. Steril.* 2008; 89 (4): 922–926.
28. Павлович С.В., Бурлев В.А. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста в патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников // *Акушерство и гинекология.* 2004; 2: 11–13.
29. Abir R., Ao A., Zhang X.Y. et al. Vascular endothelial growth factor A and its two receptors in human preantral follicles from fetuses, girls, and women // *Fertil. Steril.* 2010; 93 (7): 2337–2384.
30. Chuderland D., Ben-Ami I., Bar-Joseph H., Shalgi R. Role of pigment epithelium-derived factor in the reproductive system // *Reproduction.* 2014; 148 (4): 53–61.
31. Meidan R., Klipper E., Zalman Y., Yalu R. The role of hypoxia-induced genes in ovarian angiogenesis // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 343–350.
32. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis // *Recent Prog. Horm. Res.* 2000; 55: 15–35.
33. Wiles J.R., Katchko R.A., Benavides E.A. et al. The effect of leptin on luteal angiogenic factors during the luteal phase of the estrous cycle in goats // *Anim. Reprod. Sci.* 2014; 148 (3–4): 121–129.
34. Mutlag A.M., Wang X., Yang Z. et al. Study on matrix metalloproteinase 1 and 2 gene expression and NO in dairy cows with ovarian cysts // *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 152: 1–7.
35. McFee R.M., Cupp A.S. Vascular contributions to early ovarian development: potential roles of VEGFA isoforms // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 333–342.
36. Sidibé A., Polena H., Pernet-Gallay K. et al. VE-cadherin Y685F knock-in mouse is sensitive to vascular permeability in recurrent angiogenic organs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 307 (3): 455–463.
37. Bellian J., Thuillez C., Joannides R. Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008; 22: 363–377.
38. Chuderland D., Ben-Ami I., Kaplan-Kraicer R. et al. Hormonal regulation of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in granulosa cells // *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 19 (2): 72–81.
39. Luo H., Li B., Li Z. et al. Chaetoglobosin K inhibits tumor angiogenesis through downregulation of vascular epithelial growth factor-binding hypoxia-inducible factor 1a // *Anticancer Drugs.* 2013; 24 (7): 715–724.
40. Tamanini C., De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum // *Reprod. Domest. Anim.* 2004; 39 (4): 206–216.
41. Vera C., Tapia V., Vega M., Romero C. Role of nerve growth factor and its TRKA receptor in normal ovarian and epithelial ovarian cancer angiogenesis // *J. Ovarian Res.* 2014; 10: 7–82.
42. Stanek M.B., Borman S.M., Molskness T.A. et al. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (7): 2726–2733.
43. Zhang Z., Pang X., Tang Z. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-2 attenuates hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression in luteal cells // *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (3): 3809–3814.
44. Clapp C., Thebault S., Macotela Y. et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vaso-inhibins // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 846: 83–95.
45. Artini P.G., Cristello F., Monti M. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in ovarian pathology // *Gynecol. Endocrinol.* 2005; 21 (1): 50–56.
46. Davis J.S., Rueda B.R., Spanel-Borowski K. Microvascular endothelial cells of the corpus luteum // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 10: 89.
47. Herr D., Fraser H.M., Konrad R. et al. Human chorionic gonadotropin controls luteal vascular permeability via vascular endothelial growth factor by down-regulation of a cascade of adhesion proteins // *Fertil. Steril.* 2013; 99 (6): 1749–1758.
48. Kata Osz, Michelle Ross, Jim Petrik. The thrombospondin-1 receptor CD36 is an important mediator of ovarian angiogenesis and folliculogenesis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 14: 12–21.
49. Shirasuna K., Kobayashi A., Nitta A. et al. Possible action

of vasohibin-1 as an inhibitor in the regulation of vascularization of the bovine corpus luteum // *Reproduction*. 2012; 143 (4): 491–500.

50. Duncan W.C., Nio-Kobayashi J. Targeting angiogenesis in the pathological ovary // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 362–371.

Поступила в редакцию 31.03.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

Зенкина Виктория Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой биологии, ботаники и экологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток.

✉ Зенкина Виктория Геннадьевна, e-mail: zena-74@mail.ru

УДК 618.11:612.621:611.1.013

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-111–119

For citation: Для цитирования: Zenkina V.G. Factors of angiogenesis in the development of physiological and pathological processes of the female gonads. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 111–119.

Factors of angiogenesis in the development of physiological and pathological processes of the female gonads

Zenkina V.G.

Pacific State Medical University

2, Av. Ostruakova, Vladivostok, 690950, Russian Federation

RESUME

The literature review focuses on the role of various growth factors in the developing vasculature of the ovary. Vascularization plays an important role in physiological processes such as development and atresia of a follicle, the formation of the yellow body and the pathological: ovarian hyperstimulation syndrome, the formation of follicular cysts, the development of cystic ovaries, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding. The main angiogenic factor identified vascular endothelial growth factor, participates independently and through the mediating factors in baryogenesis, which plays an important role in endothelial cell differentiation and development of vascular pattern, stimulating endothelial proliferation, migration and survival of extravascular cells of the ovary. Angiogenic activity in the ovary is also under the control of other growth factors: fibroblast growth factor, epidermal growth factor, platelet growth factor, insulin-like growth factor-1 and cytokines such as tumor necrotic factor, interleukins, components of the extracellular matrix (laminin, fibronectin) and their receptors (integrins), matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors and regulators, proteases (plasminogen, activators urokinase and urokinase tissue type), as well as hypoxia, hypoglycemia and stress. Presents different points of view on the problem of vasculogenesis in the female gonad, as well as directions for future fundamental and practical research.

Key words: angiogenesis, angiogenic growth factors, ovary.

REFERENCES

1. Volkova O.V., Bicherova I.A., Demjashkin G.A. Faktory rosta i ih znachenie v processah reprodukcii [Faktory rosta i ih znachenie v processah reprodukcii] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2006; 5: 82–83 (in Russian).
2. Zenkina V.G., Karedina V.S. Dejstvie pishhevyyh dobavok «Tingol-1» i «Tingol-2» na jaichniki krysa [The effect of food additives “Thingol-1” and “Thingol-2” on the ovaries of rats] // *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal – Pacific medical journal*. 2003; 4: 35–36 (in Russian).
3. Zenkina V.G., Solodkova O.A. Ovarial'nyj rezerv zhenshhin g. Vladivostoka v pozdnem reproductivnom periode [Ovarian reserve of women of Vladivostok in the late reproductive period] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2014; 4: 76–80 (in Russian).

4. Galeati G., Spinaci M., Govoni N. Stimulatory effects of fasting on vascular endothelial growth factor (VEGF) production by growing pig ovarian follicles // *Reproduction*. 2003; 5: 647–652.
5. Zenkina V.G. Morfologicheskie osobennosti jaichnikov plodov i novorozhdennyh [Morphological features of the ovaries of fetuses and newborns] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2014; 7 (3): 504–508 (in Russian).
6. Kargalova E.P., Kacuk L.N., Larjushkina A.V. Gistohimicheskaja karakteristika kapillarov jaichnikov krysa pri vvedenii zhenskikh polovyh gormonov [Histochemical characteristics of the capillaries of ovaries in rats when administered female sex hormones] // *Tihookeanskiy medicinskiy zbornal – Pacific medical journal*. 2007; 4: 53–55 (in Russian).
7. Kargalova E.P., Kacuk L.N., Larjushkina A.V. Funkcional'naja morfologija kapillarnogo rusla jaichnikov posle vvedeniya zhenskikh polovyh gormonov [Functional morphology of capillary bed of the ovaries after administration of female sex hormones] // *Angiologija i sosudistaja hirurgija – Angiology and vascular surgery*. 2012; 18: 22 (in Russian).
8. Burlev V.A., Zajdieva Z.S., Il'jasova N.A. Reguljacija angiogeneza gestacionnogo perioda (obzor literatury) [Angiogenesis gestational period (literature review)] // *Problemy reprodukcii – Probl. Reprod.* 2008; 3: 18–22 (in Russian).
9. Burlev V.A. Vospalitel'nyj stress: sistemnyj angiogenez, belki ostroj fazy i produkty destrukcii tkanej u bol'nyh hronicheskim recidivirujushhim sal'pingooforitom [Inflammatory stress: systemic angiogenesis, acute phase proteins and the products of destruction of tissue in patients with chronic recurrent salpingo-oophoritis] // *Problemy reprodukcii – Probl. Reprod.* 2011; 5: 25–32 (in Russian).
10. Zenkina V.G. Znachenie apoptoza v jaichnikah pri razvitii nekotoryh zabojevanij reproduktivnoj sistemy [The importance of apoptosis in ovaries during the development of some diseases of the reproductive system] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2011; 6: 227–230 (in Russian).
11. Fátima L.A., Evangelista M.C., Silva R.S. et al. FSH up-regulates angiogenic factors in luteal cells of buffaloes // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2013; 45 (4): 224–237.
12. Bukovsky A. Sex steroid-mediated reprogramming of vascular smooth muscle cells to stem cells and neurons: possible utilization of sex steroid combinations for regenerative treatment without utilization of in vitro developed stem cells // *Cell Cycle*. 2009; 8 (24): 4079–4084.
13. Abramovich D., Irusta G., Bas D. et al. Angiopoietins/TIE2 system and VEGF are involved in ovarian function in a DHEA rat model of polycystic ovary syndrome // *Endocrinology*. 2012; 153 (7): 3446–3456.
14. Strizhakov A.N., Pirogova M.N., Shahlamova M.N. i dr. Rol' sosudisto-jendotelial'nogo faktora rosta i ego receptorov v ovarial'nom angiogeneze i apopleksii jaichnika [Role of vascular endothelial growth factor and its receptors in ovarian angiogenesis and apoplexy of the ovary] // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Vopr. gynecol., obstetrics and perinatology*. 2014; 5: 40–47 (in Russian).
15. Brown H.M., Russell D.L. Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease // *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20 (1): 29–39.
16. Delli Carpini J., Karam A.K., Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer // *Angiogenesis*. 2010; 13 (1): 43–58.
17. Herr D., Bekes I., Wulff C.. Regulation of endothelial permeability in the primate corpora lutea: implications for ovarian hyperstimulation syndrome // *Reproduction*. 2015; 149 (2): 71–79.
18. Abdel-Ghani M.A., Shimizu T., Suzuki H. Expression pattern of vascular endothelial growth factor in canine folliculogenesis and its effect on the growth and development of follicles after ovarian organ culture // *Reprod. Domest. Anim.* 2014; 49 (5): 734–743.
19. Chouhan V.S., Dangi S.S., Gupta M. et al. Stimulatory effect of vascular endothelial growth factor on progesterone production and survivability of cultured bubaline luteal cells // *Anim. Reprod. Sci.* 2014; 148 (3–4): 251–259.
20. Hazzard T.M., Stouffer R.L. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14 (6): 883–900.
21. Kuwabara Y., Katayama A., Tomiyama R. et al. Gonadotropin regulation and role of ovarian osteopontin in the periovulatory period // *J. Endocrinol.* 2015; 224 (1): 49–59.
22. Rico C., Dodelet-Devillers A., Paquet M. et al. HIF1 activity in granulosa cells is required for FSH-regulated Vegfa expression and follicle survival in mice // *Biol. Reprod.* 2014; 90 (6): 135.
23. Uniyal S., Panda R.P., Chouhan V.S. et al. Expression and localization of insulin-like growth factor system in corpus luteum during different stages of estrous cycle in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) and the effect of insulin-like growth factor I on production of vascular endothelial growth factor and progesterone in luteal cells cultured in vitro // *Theriogenology*. 2015; 83 (1): 58–77.
24. Wang J., Shi M., Xi Y. et al. Recombinant human vascular endothelial growth factor receptor 1 effectively inhibits angiogenesis in vivo // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (5): 3432–3438.
25. Zhu G., Chen X., Mao Y. et al. Characterization of annexin A2 in chicken follicle development: Evidence for its involvement in angiogenesis // *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 161: 104–111.
26. Coppola F., Ferrari B., Barusi L. et al. Follicular fluid levels of vascular endothelial growth factor and early

- corpus luteum function during assisted reproductive technology cycles // *J. Exp. Clin. Assist. Reprod.* 2005; 30: 2–13.
27. Gutman G., Barak V., Maslovitz S. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-A and its soluble receptor sFlt-1 by luteinizing hormone in vivo: implication for ovarian follicle angiogenesis // *Fertil. Steril.* 2008; 89 (4): 922–926.
 28. Pavlovich S.V., Burlev V.A. Sosudisto-jendotelial'nyj faktor rosta v patogeneze sindroma giperstimuljicii jaichnikov [Vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome] // *Akusherstvo i ginekologija – Obstetrics and gynecology.* 2004; 2: 11–13 (in Russian).
 29. Abir R., Ao A., Zhang X.Y. et al. Vascular endothelial growth factor A and its two receptors in human preantral follicles from fetuses, girls, and women // *Fertil. Steril.* 2010; 93 (7): 2337–2384.
 30. Chuderland D., Ben-Ami I., Bar-Joseph H., Shalgi R. Role of pigment epithelium-derived factor in the reproductive system // *Reproduction.* 2014; 148 (4): 53–61.
 31. Meidan R., Klipper E., Zalman Y., Yalu R. The role of hypoxia-induced genes in ovarian angiogenesis // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 343–350.
 32. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis // *Recent Prog. Horm. Res.* 2000; 55: 15–35.
 33. Wiles J.R., Katchko R.A., Benavides E.A. et al. The effect of leptin on luteal angiogenic factors during the luteal phase of the estrous cycle in goats // *Anim. Reprod. Sci.* 2014; 148 (3–4): 121–129.
 34. Mutlag A.M., Wang X., Yang Z. et al. Study on matrix metalloproteinase 1 and 2 gene expression and NO in dairy cows with ovarian cysts // *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 152: 1–7.
 35. McFee R.M., Cupp A.S. Vascular contributions to early ovarian development: potential roles of VEGFA isoforms // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 333–342.
 36. Sidibñ A., Polena H., Pernet-Gallay K. et al. VE-cadherin Y685F knock-in mouse is sensitive to vascular permeability in recurrent angiogenic organs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 307 (3): 455–463.
 37. Bellian J., Thuillez C., Joannides R. Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008; 22: 363–377.
 38. Chuderland D., Ben-Ami I., Kaplan-Kraicer R. et al. Hormonal regulation of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in granulosa cells // *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 19 (2): 72–81.
 39. Luo H., Li B., Li Z. et al. Chaetoglobosin K inhibits tumor angiogenesis through downregulation of vascular epithelial growth factor-binding hypoxia-inducible factor 1 α // *Anticancer Drugs.* 2013; 24 (7): 715–724.
 40. Tamanini C., De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum // *Reprod. Domest. Anim.* 2004; 39 (4): 206–216.
 41. Vera C., Tapia V., Vega M., Romero C. Role of nerve growth factor and its TRKA receptor in normal ovarian and epithelial ovarian cancer angiogenesis // *J. Ovarian Res.* 2014; 10: 7–82.
 42. Stanek M.B., Borman S.M., Molskness T.A. et al. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (7): 2726–2733.
 43. Zhang Z., Pang X., Tang Z. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-2 attenuates hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression in luteal cells // *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (3): 3809–3814.
 44. Clapp C., Thebault S., Macotela Y. et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 846: 83–95.
 45. Artini P.G., Cristello F., Monti M. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in ovarian pathology // *Gynecol. Endocrinol.* 2005; 21 (1): 50–56.
 46. Davis J.S., Rueda B.R., Spanel-Borowski K. Microvascular endothelial cells of the corpus luteum // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 10: 89.
 47. Herr D., Fraser H.M., Konrad R. et al. Human chorionic gonadotropin controls luteal vascular permeability via vascular endothelial growth factor by down-regulation of a cascade of adhesion proteins // *Fertil. Steril.* 2013; 99 (6): 1749–1758.
 48. Kata Osz, Michelle Ross, Jim Petrik. The thrombospondin-1 receptor CD36 is an important mediator of ovarian angiogenesis and folliculogenesis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 14: 12–21.
 49. Shirasuna K., Kobayashi A., Nitta A. et al. Possible action of vasohibin-1 as an inhibitor in the regulation of vascularization of the bovine corpus luteum // *Reproduction.* 2012; 143 (4): 491–500.
 50. Duncan W.C., Nio-Kobayashi J. Targeting angiogenesis in the pathological ovary // *Reprod. Fertil. Dev.* 2013; 25 (2): 362–371.

Received March 31.2016

Accepted July 25.2016

Zenkina Victoria G., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biology, Botany and Ecology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

✉ Zenkina Victoria G., e-mail: zena-74@mail.ru