

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 617.7:591.413(048.8)

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).282-291

ГРНТИ 76.29.56

Специальность ВАК 3.3.6

Научная статья

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕМЕЙСТВА ФАКТОРОВ РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ЕГО РОЛЬ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Оконенко Т. И., Новикова А. П., Антропова Г. А.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В данном литературном обзоре отражены современные данные о роли фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в физиологии и патологии, и его применении в офтальмологии. Описаны основные физиологические свойства факторов семейства VEGF, роль их рецепторов в развитии и регуляции ангиогенеза. Уточнение механизмов сосудистого роста в физиологических условиях необходимо для понимания процессов формирования новых сосудов, так как их нарушение лежит в основе развития многих заболеваний, в том числе и в офтальмологии. Представлены используемые в офтальмологии препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный ангиогенез. В ряде сообщений описаны признаки повреждения сетчатки при проведении анти-VEGF-терапии. На сегодняшний день не ясно, возникает ли ретиальная токсичность от нейтрализации VEGF-A из-за нарушения прямой VEGF-A-опосредованной цитопротекции или из-за косвенного эффекта, такого как нарушение VEGF-A-опосредованной сосудистой перфузии. Поэтому дальнейшее изучение физиологической роли фактора роста эндотелия сосудов позволит разработать новые препараты для лечения и профилактики глазных заболеваний.

Ключевые слова: физиологический ангиогенез, факторы сосудистого роста (VEGF), рецептор, глазные болезни

Для цитирования: Оконенко Т. И., Новикова А. П., Антропова Г. А. Физиологическое значение семейства факторов роста сосудистого эндотелия и его роль в офтальмологии // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 282-291. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).282-291

Research Article

PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF THE FAMILY OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTORS AND ITS ROLE IN OPHTHALMOLOGY

Okonenko T. I., Novikova A. P., Antropova G. A.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract This literature review presents current data on the role of the vascular endothelial growth factor (VEGF) in physiology and pathology and its application in ophthalmology. The main physiological properties of the VEGF family factors and the role of their receptors in the development and regulation of angiogenesis are described. Clarification of the mechanisms of vascular growth in physiological conditions is necessary to understand the processes of formation of new vessels, since their violation underlies the development of many diseases, including in ophthalmology. Medicines used in ophthalmology that inhibit VEGF-mediated angiogenesis are presented in this review. A number of reports describe signs of retinal damage during anti-VEGF therapy. It is currently unclear whether retinal toxicity from VEGF-A neutralization arises from impaired direct VEGF-A-mediated cytoprotection or from an indirect effect such as impaired VEGF-A-mediated vascular perfusion. Therefore, the further study of the physiological role of the vascular endothelial growth factor will allow the development of new medicines for the treatment and prevention of eye diseases.

Keywords: physiological angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF), receptor, eye diseases

For citation: Okonenko T. I., Novikova A. P., Antropova G. A. Physiological significance of the family of vascular endothelial growth factors and its role in ophthalmology // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 282-291. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).282-291

Введение

Васкулогенез – рост сосудов у эмбриона с дифференцировкой ангиобластов в эндотелиоциты.

В постнатальном периоде развитие сосудистой системы происходит путём ангиогенеза – комплексного процесса роста сосудов из уже имеющейся сосудистой сети. Развивающаяся разветвленная сосудистая сеть неоднократно ремоделируется до полного формирования. Этот путь образования сосудов может приводить как к формированию нормального сосудистого русла, так и к образованию патологических новообразованных сосудов, нарушающих структуру и жизнедеятельность тканей. Ангиогенез регулируется несколькими молекулярными системами. Одним из наиболее мощных является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и система его рецепторов (VEGFR). Фактор роста эндотелия сосудов – это гликолизированный, стресс-индуцированный белок, представитель цитокинов, являющийся митогеном для эндотелиальных клеток [1]. VEGF стимулируют поверхностные рецепторы эндотелиальных клеток, которые секретируют протеазы, что приводит к локальной релаксации сосуда, повреждению базальной мембраны выходу эндотелиальных клеток из сосудистой стенки [2]. VEGF активирует экспрессию оксида азота, простагличина, что приводит к расширению сосудов, стимулирует синтез металлопротеаз, разрушающих связи между эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом [3]. Эндотелиальные клетки пролиферируют в окружающем матриксе с формированием просвета новых кровеносных сосудов.

Инвагинация – «разделение» сосудистой стенки и образованием рядом лежащих сосудов, таким образом, новые сосуды формируются независимо от существующих [3]. Перициты и миофибробласты покрывают образовавшийся полый транскапиллярный цилиндр, разделяя капилляр на два сосуда [4].

Сосудистая сеть в организме человека физиологически всегда расширяется в ответ на гипоксию (ишемию) [5].

Цель. Рассмотреть механизмы ангиогенеза с участием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в физиологических условиях и патологических состояниях в офтальмологии.

Материалы и методы

Поиск данных проводился в электронных базах PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary.

VEGF продуцируется различными типами клеток включая скелетные миоциты, хондроциты, остеобласты, нейтрофилы и макрофаги крови,

кератиноциты, адипоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов. Экспрессия VEGF в этих клетках индуцируется гипоксией и некоторыми цитокинами, такими как IL-1, IL-6, IL-8 [1; 6].

VEGF имеет много изоформ таких как VEGF-A, -B, -C, -D, VEGF-E, а также фактор роста плаценты (PLGF). Каждый белок действует как димер и может воздействовать на два семейства рецепторов, семейства VEGFR и нейропилины. Рецептор 1 VEGF (VEGFR1) также называется fms-подобной тирозинкиназой (flt-1), VEGFR2 также известен как киназа печени плода у мышей или рецептор, содержащий домен киназы (KDR) у человека, и рецептор 3 VEGF (VEGFR3) также известен как flt-4. Существуют две молекулы нейропилина, нейропилин 1 и нейропилин 2, которые могут связывать как VEGF, так и белки семейства семафоринов. В то время как VEGFRs имеют обширные сигнальные домены и активность тирозинкиназы, нейропилины имеют очень короткие внутриклеточные домены, которые способны рекрутировать сигнальные молекулы, но их способность передавать сигналы менее хорошо описана. Однако они играют критическую роль в передаче сигналов VEGF благодаря своей способности контролировать активность VEGFR, и поэтому их часто называют корецепторами. Как и большинство пептидных факторов роста, VEGF связывается с рецепторами (VEGFR-1 и 2) на клеточной поверхности своих мишеней. Под влиянием различных индукторов ангиогенеза рецепторы экспрессируются, активируя внутриклеточные сигнальные каскады, запускающих ангиогенез.

Из всех изоформ VEGF-A является преобладающим фактором в регуляции ангиогенеза и роста эндотелиальных клеток. VEGF A – ключевой регулятор как физиологического, так и патологического ангиогенеза [7]. Это первый идентифицированный ангиогенный фактор, имеет решающее значение для физиологических ангиогенных процессов, таких как эмбриональное развитие сосудов, морфогенез и рост скелета, постнатальный ангиогенез, а также восстановление тканей и репродуктивные функции у взрослых. Уровень VEGF-A повышен в тех тканях, где активно протекает ангиогенез, а рецепторы экспрессируются преимущественно на эндотелиоцитах. Он также повышает проницаемость сосудов, имеет большое значение в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [8].

Известно, как минимум 9 вариантов VEGF-A. мРНК подвергается активному сплайсингу, образуя VEGF-A из 121, 145, 165, 189 и 206 аминокислотных остатков. Важная роль в ангиогенезе принадлежит изоформе VEGF-A165 (vascular permeability factor) [9]. Она действует путём связывания как с VEGFR-1, так и с VEGFR-2 и индуцирует ангиогенез, миграцию клеток и сосудистую проницаемость. VEGF-A121 способствует пролиферации эндотелиальных клеток, VEGF-A189 способен индуцировать пролиферацию фибробластов. VEGF-189 и VEGF-206 секвестрируются преимущественно во внеклеточном матриксе благодаря наличию

гепарин-связывающего домена [10]. В эндотелиальных клетках кровеносных сосудов передача сигналов VEGF-A в основном опосредуется активацией VEGFR-2. Из-за своей относительно слабой киназной активности VEGFR-1 первоначально считался ингибирующим рецептором VEGF-A. Однако позже было обнаружено, что сигнальный путь VEGF-A/VEGFR-1 ответственен за образование новых сосудов, связанных с различными патологиями, включая рак.

Клетки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) образуют монослой эпителиальных клеток на внешней поверхности сетчатки, расположенных на мембране Бруха, и обеспечивают избирательно проницаемый барьер для ионов, липидов и жидкости между наружной частью сетчатки и хориокапиллярами (ХК). Являясь жизненно важным компонентом зрительного цикла, апикальная поверхность ПЭС содержит ворсинчатые структуры, которые находятся в тесном контакте с внешними сегментами палочек и колбочек для фагоцитоза дисков наружных сегментов фоторецепторов и для транспорта витамина А.

В отличие от сосудистой сети сетчатки сосудистое сплетение имеет фенестрацию, что обеспечивает как обмен жидкости, так и диффузию питательных веществ, таких как глюкоза и жирные кислоты, из большого круга кровообращения в ПЭС, который, в свою очередь, транспортирует их к внешней части сетчатки. Это трансцеллюлярное движение также используется для переноса продуктов жизнедеятельности внешней сетчатки обратно в сосудистое кровообращение. ПЭС секретирует VEGF-A среди многих других факторов роста, и VEGF-A играет аутокринную и паракринную роль в ПЭС и ХК соответственно.

VEGF-A участвует в поддержании эндотелия хориоидеи и стабилизации хориоидальных окон. Эта регуляция тесно связана, поскольку ХК предпочтительно экспрессирует VEGFR2 на стороне, обращенной к ПЭС. Поддержание как герметичности слоя ПЭС, так и фенестраций зависит от экспрессии антиангиогенной изоформы VEGF-A165b, который обнаруживается в нормальных клетках, но отсутствует в опухолевых клетках. Структуры VEGF 165 b и VEGF 165 различаются тем, что вместо цистеина в 160 положении (VEGF 165) расположен серин (VEGF 165 b), вследствие чего последний не связывается с нейрофилином и обладает слабой аффиностью к гепарину.

Имеются данные о том, что в нормальных условиях эндогенные антиангиогенные сплайс-варианты VEGF-A (VEGF-A_{xxx}b) преобладают над каноническими ангиогенными сплайс-вариантами (VEGF-A_{xxx}), и переключение в пользу ангиогенных вариантов может лежать в основе патологического ангиогенеза сетчатки.

Клетки ПЭС экспрессируют VEGF-A165 и VEGF-A165b. Известно, что VEGF-A165 увеличивает проницаемость клеточных слоев РПЭ, последний противодействует этому, приводя к образованию плотного соединительного барьера, который разрушается в моделях диабета и при гипергликемии. VEGF-A165b также способен оказывать

защитное действие как на сами клетки ПЭС, где он действует как цитопротекторный агент, снижая действие активных форм кислорода и окисленного холестерина [11].

Клетки ПЭС экспрессируют другие изоформы семейства VEGF, VEGF-B, C, D и PlGF, их соответствующая роль в глазном патологическом ангиогенезе находится в стадии изучения, хотя возможная роль в цитопротекции ПЭС не ясна и требует дальнейших исследований.

PlGF, второй открытый член семейства VEGF. PlGF, как и другие члены семейства VEGF, индуцирует ангиогенез, увеличивает проницаемость сосудов и воспаление. Он действует как проангиогенный фактор, в том числе за счёт усиления активности VEGF-A [12]. Действие сигнального пути PlGF/VEGFR-1 аналогично действию пути VEGF-A/VEGFR-1. PlGF связываются исключительно с VEGFR-1.

VEGF-B был открыт давно. Однако, в отличие от VEGF-A, функция которого широко изучена, функция VEGF-B и задействованные механизмы всё ещё остаются плохо изученными. Тем не менее, препараты, ингибирующие VEGF-B и другие члены семейства VEGF, использовались для лечения пациентов с неоваскулярными заболеваниями. VEGF-B повышает экспрессию ключевых антиоксидантных ферментов, т. е. является мощным антиоксидантом [13]. VEGF-B активирует ключевые антиоксидантные гены, в частности, Gpx1. Потеря активности Gpx1 в значительной степени снижает антиоксидантный эффект VEGF-B. Кроме того, антиоксидантная функция VEGF-B в основном опосредована VEGFR1 [14]. Потеря Vegf-b в результате делеции гена приводит к дегенерации сетчатки у мышей, а лечение VEGF-B защищает клетки сетчатки от гибели в модели пигментного ретинита.

Место VEGF-B в регуляции ангиогенеза незначительно, но его роль в поддержании нормальной функции сердечной мышцы и системы коронарных артерий не подлежит сомнению [15].

VEGF-B имеют важную роль в деградации внеклеточного матрикса, обеспечении барьерной функции эндотелия, в воспалительном ангиогенезе.

VEGF-C и VEGF-D обладают очень слабым сродством к VEGFR-2, но действуют преимущественно через рецептор VEGFR-3 (Flt4). Их роль в ангиогенезе не значительна, однако, они являются критическими регуляторами лимфангиогенеза, поскольку VEGFR-3 экспрессируется на лимфатических эндотелиальных клетках [Pożarowska D, Pożarowski P. 2016]. VEGF-C и его рецептор – VEGFR3 – необходимы для развития шлеммова канала [16].

В отличие от VEGF-A и VEGF-B, для которых несколько изоформ продуцируются посредством альтернативного сплайсинга мРНК, различные формы VEGF-C и VEGF-D образуются в результате протеолитического расщепления их предшественников. VEGF-C высоко экспрессируется во время эмбрионального развития в областях формирования лимфатических сосудов и снижается с возрастом в большинстве тканей, кроме лимфатических узлов.

Fukuhara J. с соавторами показали, что плотность лимфатических сосудов в птеригиуме выше, чем в нормальной конъюнктиве. Вестерн-блоттинг (высокочувствительный аналитический метод, используемый для определения в образце специфичных белков с помощью антител), продемонстрировал высокий уровень экспрессии VEGF-C и VEGFR-3 в птеригиуме по сравнению с нормальной конъюнктивой [17]. Более поздние исследования подтвердили этот факт, однако, экспрессия VEGF-165 также была значительно выше в птеригиуме, чем в нормальной конъюнктиве. Иммуногистохимическими методами показано большее присутствие VEGF-A по сравнению с VEGF-C в птеригиуме [18].

Эти результаты выявляют потенциальную роль VEGF-C в патогенезе птеригиума, а сигнальный путь VEGF-C/VEGFR-3 возможен для рассмотрения в качестве новой терапевтической мишени при наличии птеригиума у человека. Сигналы VEGF-C/D-VEGFR3 могут быть вовлечены в патогенез метастазирования опухоли в лимфатические узлы.

VEGF-D в основном экспрессируется в лёгких и коже во время эмбриогенеза и играет роль в ангиогенезе, а также в лимфангиогенезе. В опухолях VEGF-D способствует росту лимфатических сосудов и лимфатическому метастазированию.

VEGF-E кодируется вирусным геном *orf*-вируса. Этот парапоксвирус поражает коз, овец, а иногда и человека и индуцирует ангиогенез в местах кожной инфекции. Было обнаружено, что VEGF-E прочно связывается и очень специфически активирует VEGFR-2.

Имеются обширные данные, свидетельствующие о том, что VEGF также является нейропротекторным фактором, играющим важную роль как в развитии нервной системы, так и в поддержании структурно-функционального фенотипа зрелых нейронов.

Внеглазные мотонейроны отвечают за генерацию движений глаз, а экстраокулярные мышцы содержат VEGF, поэтому VEGF может действовать как целевой нейротрофический фактор для экстраокулярных мотонейронов. Установлено, что при амиотрофическом латеральном склерозе в экстраокулярных мотонейронах есть признаки дегенеративного процесса, у пациентов есть симптомы нарушения функции глазодвигательных мышц [19]. В целом предполагается, что VEGF играет существенную роль в выживании и поддержании физиологических свойств мотонейронов.

В настоящее время при многих патологических состояниях применяют анти-VEGF-терапию. Такие препараты, как бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт и пегаптаниб, демонстрируют положительную динамику при лечении таких заболеваний как возрастная дегенерация жёлтого пятна, отёк жёлтого пятна, пролиферативные ретинопатии и неоваскуляризация радужной оболочки. Её назначают при патологиях роговицы и глаукоме. При неоваскулярной (влажной или экссудативной) форме макулодистрофии хориоидальные сосуды проникают и

нарушают сетчатку и зрение пациентов, а панингибирование белка VEGF-A трансформирует терапию заболевания.

Заключение

Нейтрализация VEGF-A устраняет опосредованную VEGF-A положительную обратную связь на экспрессию VEGF-A и рецептора VEGF. Таким образом, вполне вероятно, что анти-VEGF-терапия отрицательно скажется на любом цитопротекторном действии других VEGF, которые передают сигналы через VEGFR1 и 2. Действительно, в ряде сообщений описаны признаки повреждения сетчатки. На сегодняшний день не ясно, возникает ли ретиальная токсичность от нейтрализации VEGF-A из-за нарушения прямой VEGF-A-опосредованной цитопротекции или из-за косвенного эффекта, такого как нарушение VEGF-A-опосредованной сосудистой перфузии. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительная нейтрализация пан-VEGF-A при ангиогенном заболевании глаз будет иметь пагубное влияние на функцию сетчатки, тогда как более избирательные подходы, например, с помощью специфического антитела, либо применяя фармакологические ингибиторы, либо изменяя баланс вариантов сплайсинга VEGF-A могут оказывать желаемое антиангиогенное действие без возникновения в долгосрочной перспективе цитотоксичности.

Список литературы

1. Фомин Н. Е., Куроедов А. В. Маркеры сосудистой ауторегуляции при первичной открытоугольной глаукоме // Клиническая офтальмология. 2019. 19(4). 218-223. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-218-223
2. Wacker A., Gerhardt H. Endothelial development taking shape. Current opinion in cell biology. 2011. 23(6). 676-685. DOI: 10.1016/j.ceb.2011.10.002
3. Васильев И. С., Васильев С. А., Абушкин И. А., Денис А. Г., Судейкина О. А., Лапин В. О., Романова О. А., Васильев Ю. С., Васильев В. С., Карпов И. А. Ангиогенез (литературный обзор) // Человек. Спорт. Медицина. 2017. 17(1). 36-45. DOI: 10.14529/hsm170104
4. Makanya A. N., Hlushchuk R., Djonov V. G. Intussusceptive angiogenesis and its role in vascular morphogenesis, patterning, and remodeling // Angiogenesis. 2009. 12(2). 113-123. DOI: 10.1007/s10456-009-9129-5
5. Черток В. М., Захарчук Н. В., Черток А. Г. Клеточно-молекулярные механизмы регуляции ангиогенеза в головном мозге // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. 117(8-2). 43-55. DOI: 10.17116/jnevro20171178243-55
6. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // Cell. 2011. 146(6). 873-887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039
7. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2001. 280(6). 1358-1366. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.280.6.C1358
8. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy // Oncologist. 2004. 9(1). 2-10. DOI: 10.1634/theoncologist.9-suppl_1-2

9. Арутюнян И. В., Кананыхина Е. Ю., Макаров А. В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе // *Гены и Клетки*. 2013. 8(1). 12-18.
10. Pożarowska D., Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy // *Central-European Journal of Immunology*. 2016. 41(3). 311-316. DOI: 10.5114/ceji.2016.63132
11. Bates D. O., Beazley-Long N., Benest A. V., Ye Xi, Ved N., Hulse R. P., Barratt S., Machado M. J., Donaldson L. F., Harper S. J., Peiris-Pages M., Tortorese D. J., Oltean S., Foster R. R. Physiological Role of Vascular Endothelial Growth Factors as Homeostatic Regulators // *Comprehensive Physiology*. 2018. 8(3). 955-979. DOI: 10.1002/cphy.c170015
12. Chen S., Zhou M., Wang W., Wu H., Yu X., Huang W., Gao X., Wang J., Li X., Du S., Ding X., Zhang X. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes // *Acta Ophthalmologica*. 2015. 93(7). e556-e560. DOI: 10.1111/aos.1262493
13. Chen R., Lee C., Lin X., Zhao C., Li X. Novel function of VEGF-B as an antioxidant and therapeutic implications // *Pharmacological research*. 2019. 143. 33-39. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.002
14. Arjunan P., Lin X., Tang Z., Du Y., Kumar A., Liu L., Yin X., Huang L., Chen W., Chen Q., Ye Z., Wang S., Kuang H., Zhou L., Xu K., Chen X., Zeng H., Lu W., Cao Y., Liu Y., Zhao C., Li X. VEGF-B is a potent antioxidant // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018. 115(41). 10351-10356. DOI: 10.1073/pnas.1801379115
15. Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease // *Biomolecules and Therapeutics (Seoul)*. 2014. 22(1). 1-9. DOI: 10.4062/biomolther.2013.113
16. Aspelund A., Tammela T., Anttila S., Nurmi H., Leppänen V.-M., Zarkada G., Stanczuk L., Francois M., Mäkinen T., Saharinen P., Immonen I., Alitalo K. The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel // *Journal of Clinical Investigation*. 2014. 124(9). 3975-3986. DOI: 10.1172/JCI75395
17. Fukuhara J., Kase S., Ohashi T., Ando R., Dong Z., Noda K., Ohguchi T., Kanda A., Ishida S. Expression of vascular endothelial growth factor C in human pterygium // *Histochemistry and cell biology*. 2013. 139(2). 381-389. DOI: 10.1007/s00418-012-1019-z
18. Martín-López J., Pérez-Rico C., García-Honduvilla N., Buján J., Pascual G. Elevated blood/lymphatic vessel ratio in pterygium and its relationship with vascular endothelial growth factor (VEGF) distribution // *Histology and histopathology*. 2019. 34(8). 917-929. DOI: 10.14670/HH-18-095
19. Tjust A. E., Danielsson A., Andersen P. M., Brännström T., Domellöf F. P. Impact of Amyotrophic Lateral Sclerosis on Slow Tonic Myofiber Composition in Human Extraocular Muscles // *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017. 58(9). 3708-3715. DOI: 10.1167/iov.17-22098

References

1. Fomin N.E., Kuroedov A.V. Markery sosudistoj autoregulyacii pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome [Markers of vessel autoregulation in primary open-angle glaucoma] // *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019. 19(4). 218-223. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-218-223
2. Wacker A., Gerhardt H. Endothelial development taking shape. Current opinion in cell biology. 2011. 23(6). 676-685. DOI: 10.1016/j.ceb.2011.10.002
3. Vasiliev I. S., Vasiliev S. A., Abushkin I. A., Denis A. G., Sudeikina O. A., Lapin V. O., Romanova O. A., Vasiliev Yu. S., Vasiliev V. S., Karpov I. A. Angiogenesis (literary review) // *Man. Sport. Medicine*. 2017. 17(1). 36-45. DOI: 10.14529/hsm170104

4. Makanya A. N., Hlushchuk R., Djonov V. G. Intussusceptive angiogenesis and its role in vascular morphogenesis, patterning, and remodeling // *Angiogenesis*. 2009. 12(2). 113-123. DOI: 10.1007/s10456-009-9129-5
5. Chertok V. M., Zakharchuk N. V., Chertov A. G. Kletочно-molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii angiogeneza v golovnom mozge [Cellular-molecular mechanisms of regulation of angiogenesis in the brain] // *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017. 117(8–2). 43-55. DOI: 10.17116/jnevro20171178243-55
6. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // *Cell*. 2011. 146(6). 873-887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039
7. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2001. 280(6). 1358-1366. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.280.6.C1358
8. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor as a target for anticancer therapy // *Oncologist*. 2004. 9(1). 2-10. DOI: 10.1634/theoncologist.9-suppl_1-2
9. Harutyunyan I. V., Konanykhina E. Yu., Makarov A. V. Rol' receptorov VEGF-A165 v angiogeneze [The role of VEGF-A165 receptors in angiogenesis] // *Genes & Cells*. 2013. 8(1). 12-18.
10. Pożarowska D., Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy // *Central-European Journal of Immunology*. 2016. 41(3). 311-316. DOI: 10.5114/ceji.2016.63132
11. Bates D. O., Beazley-Long N., Benest A. V., Ye Xi, Ved N., Hulse R. P., Barratt S., Machado M. J., Donaldson L. F., Harper S. J., Peiris-Pages M., Tortorella D. J., Oltean S., Foster R. R. Physiological Role of Vascular Endothelial Growth Factors as Homeostatic Regulators // *Comprehensive Physiology*. 2018. 8(3). 955-979. DOI: 10.1002/cphy.c170015
12. Chen S., Zhou M., Wang W., Wu H., Yu X., Huang W., Gao X., Wang J., Li X., Du S., Ding X., Zhang X. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes // *Acta Ophthalmologica*. 2015. 93(7). e556-e560. DOI: 10.1111/aos.1262493
13. Chen R., Lee C., Lin X., Zhao C., Li X. Novel function of VEGF-B as an antioxidant and therapeutic implications // *Pharmacological research*. 2019. 143. 33-39. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.03.002
14. Arjunan P., Lin X., Tang Z., Du Y., Kumar A., Liu L., Yin X., Huang L., Chen W., Chen Q., Ye Z., Wang S., Kuang H., Zhou L., Xu K., Chen X., Zeng H., Lu W., Cao Y., Liu Y., Zhao C., Li X. VEGF-B is a potent antioxidant // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018. 115(41). 10351-10356. DOI: 10.1073/pnas.1801379115
15. Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease // *Biomolecules and Therapeutics (Seoul)*. 2014. 22(1). 1-9. DOI: 10.4062/biomolther.2013.113
16. Aspelund A., Tammela T., Anttila S., Nurmi H., Leppänen V.-M., Zarkada G., Stanczuk L., Francois M., Mäkinen T., Saharinen P., Immonen I., Alitalo K. The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel // *Journal of Clinical Investigation*. 2014. 124(9). 3975-3986. DOI: 10.1172/JCI75395
17. Fukuhara J., Kase S., Ohashi T., Ando R., Dong Z., Noda K., Ohguchi T., Kanda A., Ishida S. Expression of vascular endothelial growth factor C in human pterygium // *Histochemistry and cell biology*. 2013. 139(2). 381-389. DOI: 10.1007/s00418-012-1019-z
18. Martín-López J., Pérez-Rico C., García-Hondurilla N., Buján J., Pascual G. Elevated blood/lymphatic vessel ratio in pterygium and its relationship with vascular endothelial growth factor (VEGF) distribution // *Histology and histopathology*. 2019. 34(8). 917-929. DOI: 10.14670/HH-18-095

19. Tjust A. E., Danielsson A., Andersen P. M., Brännström T., Domellöf F. P. Impact of Amyotrophic Lateral Sclerosis on Slow Tonic Myofiber Composition in Human Extraocular Muscles // Investigative ophthalmology & visual science. 2017. 58(9). 3708-3715. DOI: 10.1167/iovs.17-22098

Информация об авторах

Оконенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7431-3777, Tatyana.Okonenko@novsu.ru

Новикова Анастасия Павловна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-2939-4103, Anastasiya.Novikova@novsu.ru

Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1317-7513, Galina.Antropova@novsu.ru