

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.88>

УСКОРЕНИЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ КОСТНОЙ ТКАНИ С ПОМОЩЬЮ СТИМУЛЯЦИИ НЕОАНГИОГЕНЕЗА

Обзор

Курдюков Е.Е.^{1,*}, Пронин И.А.², Водопьянова О.А.³, Темников В.А.⁴, Фриндак К.А.⁵

¹ORCID : 0000-0001-9512-6770;

²ORCID : 0000-0003-3037-3601;

^{1, 2, 3, 4, 5} Пензенский государственный университет, Пенза, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (e.e.kurdyukov[at]mail.ru)

Аннотация

Ангиогенез и формирование костной ткани взаимосвязаны во время развития скелета и сращения переломов. Эта взаимосвязь, хотя и известна в течение некоторого времени, не была должным образом изучена. Известно как ангиогенез регулируется в физиологических процессах, таких как эмбриогенез, регенерация эндометрия и заживление ран, или при таких патологиях, как рак, обеспечили более глубокое понимание того, как ангиогенные факторы могут взаимодействовать для улучшения формирования и регенерации костной ткани. Было показано, что ангиогенные факторы имеют решающее значение для формирования правильного скелета и достижения успешной регенерации костной ткани и заживления переломов. Учитывая, что сосудистый статус важен для правильного гомеостаза костной ткани, определение роли остеобластов, остеокластов, эндотелиальных клеток и ангиогенных факторов и их взаимодействия в костной ткани является ключевым вопросом для разработки новых стратегий лечения патологий костной ткани и несращенных переломов.

Ключевые слова: ангиогенез, костная ткань, перелом.

THE ACCELERATION OF BONE FRACTURE HEALING BY STIMULATION OF NEOANGIOGENESIS

Review article

Kurdyukov Y.Y.^{1,*}, Pronin I.A.², Vodopyanova O.A.³, Temnikov V.A.⁴, Frindak K.A.⁵

¹ORCID : 0000-0001-9512-6770;

²ORCID : 0000-0003-3037-3601;

^{1, 2, 3, 4, 5} Penza State University, Penza, Russian Federation

* Corresponding author (e.e.kurdyukov[at]mail.ru)

Abstract

Angiogenesis and bone formation are interrelated during skeletal development and fracture fusion. This relationship, although known for some time, has not been adequately studied. Knowing how angiogenesis is regulated in physiological processes such as embryogenesis, endometrial regeneration and wound healing, or in pathologies such as cancer, has provided more insight into how angiogenic factors can interact to improve bone formation and regeneration. Angiogenic factors have been shown to be critical for proper skeletal formation and achieving successful bone regeneration and fracture healing. Given that vascular status is important for proper bone tissue homeostasis, defining the role of osteoblasts, osteoclasts, endothelial cells and angiogenic factors and their interaction in bone tissue is a key issue for developing new treatment strategies for bone tissue pathologies and unhealed fractures.

Keywords: angiogenesis, bone tissue, fracture.

Введение

Устранение повреждения костных тканей остается основной медицинской задачей. Кость – это васкуляризованная ткань, которая зависит от тесной пространственной и временной связи между кровеносными сосудами и костными клетками для поддержания целостности скелета. Одной из актуальных проблем медицины, а именно, ускорение заживления переломов костной ткани с помощью стимуляции неоангиогенеза при котором улучшается кровоснабжение в области травмы кости [1]. Роль ангиогенеза в формировании кости и регенерации кости в физиологических и патологических состояниях.

Ангиогенез – это процесс, при котором новый кровеносный сосуд формируется из ранее существовавшего, тогда как васкулогенез – это формирование сосудистой сети, начинающейся с ангиобластической стволовой клетки [2]. Первый процесс важен при физиологических явлениях, таких как эмбриогенез, органогенез и заживление ран, а также при патологических состояниях, таких как воспаление и рак.

Одним из основных участников ангиогенеза является эндотелиальная клетка. Во время ангиогенного процесса эндотелиальные клетки пролиферируют, мигрируют и образуют сосуды. Этот процесс должен быть хорошо скоординирован, что подразумевает действие нескольких молекул, которые обычно известны как ангиогенные факторы.

Взаимосвязь между ангиогенезом и костной тканью образование или заживление трещин было описано в работах зарубежных ученых [3], [4]. Однако, как работает эта взаимосвязь, до конца не изучено, хотя исследования, пытающиеся понять механизмы, с помощью которых ангиогенез регулирует формирование костной ткани, в настоящее время переживают новый всплеск.

Действие фактора роста эндотелия сосудов в клетках костной ткани

Помимо ангиогенного действия фактора роста эндотелия сосудов на эндотелиальные клетки, фактор роста эндотелия сосудов оказывает действие на костные клетки, включая остеобласты и остеокласты. Сообщалось об экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в обоих этих типах клеток [1], [5]. Соответственно, было продемонстрировано, что фактор роста эндотелия сосудов может влиять на дифференцировку остеобластов.

Сверхэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов в этих клетках индуцирует минерализацию, которая была нарушена сверхэкспрессией вышеупомянутой секреторируемой формы, предполагая, что фактор роста эндотелия сосудов действует аутокринным образом в [1], [2], [6]. Более того, фактора роста эндотелия сосудов увеличивает активность щелочной фосфатазы, известного маркера дифференцировки остеобластов, дозозависимым образом в первичных остеобластных клетках человека [4], [6]. В последнем исследовании было показано, что гипоксия увеличивает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, но не основного фактора роста фибробластов – другого основного регулятора ангиогенеза – в этих клетках. Данные результаты указывают на фактор роста эндотелия сосудов как на возможную терапию при заживлении переломов.

Остеокласт как основная клетка для ангиогенеза

Костная ткань на всем протяжении жизни постоянно регенерирует для устранения регулярных микротрещин. Известно, что эта регенерация происходит в специализированной структуре, известная как «компартимент ремоделирования кости (BRC)» [8]. В этом контексте сосудистая сеть играет важную роль в поддержании костной ткани, поскольку она поставляет питательные вещества и кислород и способствует попаданию как остеопрогенитаторов, так и предшественников остеокластов в BRC [8], [9]. Известно, что остеокласты – многоядерные клетки, полученные из кроветворных клеток, которые разрушают костную ткань – имеют рецепторы фактора роста эндотелия сосудов [7], [10], [11].

Остеокласты в BRC расположены близко к кровеносным сосудам [2], [4], [12], а среда с остеокластами, способствует ангиогенезу [13]. В экспериментальных опытах используя костную ткань мыши *in vitro*, показали, что ангиогенез происходит в сочетании с остеокластогенезом [6], [14].

Исследования подтверждают идею о том, что остеокласты влияют на ангиогенез и что более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи, может помочь разработать новые подходы к лечению патологических состояний, связанных с плохой васкуляризацией кости.

Сосуды и костная система

Скелет формируется с помощью двух различных механизмов:

- 1) внутримембранозного окостенения;
- 2) эндохондрального окостенения.

Первый механизм имеет место во время развития плоских костей, таких как череп и лицевые кости. Внутримембранозное окостенение происходит путем прямой дифференцировки мезенхимальных клеток с образованием новой кости – процесс, который, по-видимому, не зависит от ангиогенеза [5], [7], [15].

Эндохондральное окостенение происходит при формировании бедренной и большеберцовой костей во время развития эмбриона, и это также является преобладающим механизмом при заживлении переломов путем образования мозолей. При этом типе костеобразования гипоксические участки в аваскулярном хряще обеспечивают стабилизацию путем специфической делеции остеобластом гена, фактор индуцируемый гипоксией (HIF-1) и выработку фактора роста эндотелия сосудов, что стимулирует ангиогенез; впоследствии он заменяется сетью кровеносных сосудов с последующей инвазией костеобразующих клеток, приводящей к образованию новой костной ткани [8], [9], [16]. Интересно, что в эмбриональный бессосудистый хрящ кровеносные сосуды не проникают до тех пор, пока не сформируется надкостница, окружающая хрящ и надхрящница становится васкуляризированной. Таким образом, как только формируется васкуляризированная надкостница, антиангиогенные свойства в перихондрии теряются, и сосудистая инвазия хряща может быть ускорена за счет сверхэкспрессии основных изоформ фактора роста эндотелия сосудов [10], [12], [17].

Исследования показали, что используя генетический подход на мышах, накопление HIF-1 приводило к увеличению соотношения объема кости к объему ткани, что сопровождалось увеличением сосудистой сети [8], [9], [11], [15]. Также было исследование на мышах, у которых отсутствовал HIF-1 в остеобластах; у этих мышей была уменьшена сосудистая сеть и, соответственно, длинные кости были тоньше. Более того, мыши, у которых отсутствуют как опухолевый супрессор (гены VHL), так и HIF-1a, имеют промежуточный механизм, который предполагает, что HIF-2 возможно, это компенсирует отсутствие этого важного пути. В соответствии с тем, что было ранее упомянуто о важной роли ангиогенеза в формировании эндохондральной кости, только последний механизм формирования кости был нарушен у мышей с отсутствием HIF-1, тогда как уплотнение мезенхимальных клеток в голених и ключицах (внутримембранозная кость формирование) не были изменены у данных мышей [5], [7], [9], [15]. Это может представлять собой механизм сохранения жизнеспособности остеобластов до тех пор, пока не будет восстановлен костный гомеостаз.

Ангиогенез и восстановление переломов костной ткани

Кость обладает уникальной способностью к регенерации без образования волокнистого рубца, что является симптомом заживления ран мягкими тканями. Это достигается за счет сложных взаимозависимых этапов процесса заживления, который имитирует строго регулируемое развитие скелета. Следовательно, если бы в кости образовались волокнистые рубцы, это в конечном счете поставило бы под угрозу механических свойств скелета. После травмы с повреждением опорно-двигательного аппарата нарушение сосудистой сети приводит к острому некрозу и гипоксии окружающих тканей. Это нарушение кровообращения приводит к активации тромботических факторов в каскаде свертывания крови, приводящем к образованию гематомы [9], [10], [18].

Воспалительная реакция и разрушение тканей активируют такие факторы, как цитокины и факторы роста, которые привлекают остеопрогенерирующие и мезенхимальные клетки к месту перелома. Стимуляция эндостального кровообращения в сломанной кости позволяет мезенхимальным клеткам, связанным с растущими капиллярами, проникать в область раны из эндоста и костного мозга. На краю костных переломов временно образовавшаяся грануляционная ткань заменяется фиброзно-хрящевой тканью [15], [17], [19].

Переломы в некоторых случаях не восстанавливаются или не соединяются, что приводит к псевдоартрозу, заполненному фиброзом. Ряд способствующих факторов может привести к несращению или долгому сращиванию переломов костей, таких как противовоспалительные препараты, стероиды, дефицит витаминов С, Д и кальция [3], [5], [9]. Отсутствие функциональной сосудистой сети также является фундаментальным фактором недостаточного заживления костной ткани при переломах. Имея это в виду, исследователи показали, что ангиогенные факторы, могут усиливать регенерацию кости [15], [18], [20] и, кроме того, эти комбинированные механизмы, которые высвобождают как ангиогенные, так и остеогенные факторы, могут дополнительно повысить регенеративную способность костной ткани [1], [4], [21], [22].

Нарушение нормальной костной сосудистой сети может привести к проблемам со скелетом, таким как остеопетроз, метастатическое заболевание костей и воспалительная потеря костной массы при ревматоидном артрите и заболеваниях пародонта [19], [23]. Таким образом, теперь мы начинаем понимать тесную взаимосвязь между сосудистой сетью и костной тканью и важную роль, которую она играет в поддержании костного гомеостаза, предлагая возможность новых подходов к решению проблем заживления переломов, особенно при долгих и трудно срастающихся патологиях.

Заключение

Формирование кости и ангиогенез – это два процесса, которые тесно связаны и, следовательно, не могут быть поняты независимо. Основным пусковым механизмом ангиогенеза в костной ткани является опосредованная гипоксией стабилизация HIF-1, приводящая к последующей экспрессии фактора роста костной ткани и образованию сложной сети кровеносных сосудов. Этот процесс имеет решающее значение для формирования костной ткани, а также для регенерации и восстановления костной ткани. Оба процесса (формирование костной ткани и ангиогенез) должны регулироваться и должным образом сочетаться для достижения нормального гомеостаза костной ткани. То, как остециты могут регулировать ангиогенез, является новой областью, которую необходимо изучить. То, как использование ангиогенных факторов может помочь в заживлении тяжелых переломов, которые должным образом не поддаются регулярному лечению, — это еще одна тема, которую следует изучить.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Trueta J. The vascular contribution to osteogenesis. / J. Trueta, A. Buhr // *Bone Joint Surg.* — 2003. — №45. — p. 572-581.
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. / W. Risau // *Nature.* — 2007. — №386. — p. 671-674.
3. Jain R.K. Molecular regulation of vessel maturation. / R.K. Jain // *Nat. Med.* — 2003. — №9. — p. 685-693.
4. Trueta J. The effect of pressure upon the epiphyseal cartilage of the rabbit. / J. Trueta // *Bone Joint Surg.* — 2001. — №43. — p. 800-813.
5. Tombran-Tink J. Osteoblasts and osteoclasts express PEDF, VEGF-A isoforms, and VEGF receptors: Possible mediators of angiogenesis and matrix remodeling in the bone. / J. Tombran-Tink // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — №316. — p. 573-579.
6. Mayer H. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: Autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation. / H. Mayer, H. Bertram, W. Lindenmaier et al. // *J. Cell. Biochem.* — 2005. — №95. — p. 827-839.
7. Street J. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. / J. Street, M. Bao, L. deGuzman et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — №99. — p. 9656-9661.
8. Hauge E. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. / E. Hauge, D. Qvesel, E.F. Eriksen et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — №16. — p. 1575-1582.
9. Eghbali-Fatourehchi G.Z. Circulating osteoblast-lineage cells in humans. / G.Z. Eghbali-Fatourehchi, J. Lamsam, D. Fraser et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — №352. — p. 1959-1966.
10. Sawano A. Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocytemacrophages in humans. / A. Sawano, S. Iwai, Y. Sakurai et al. // *Blood.* — 2001. — №97. — p. 785-791.
11. Tombran-Tink J. Osteoblasts and osteoclasts express PEDF, VEGF-A isoforms, and VEGF receptors: Possible mediators of angiogenesis and matrix remodeling in the bone. / J. Tombran-Tink, C.J. Barnstable // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — №316. — p. 573-579.

12. Hauge E.M. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. / E.M. Hauge, D. Qvesel, E.F. Eriksen et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — №16. — p. 1575-1582.
13. Tanaka Y. Myeloma cell-osteoclast interaction enhances angiogenesis together with bone resorption: A role for vascular endothelial cell growth factor and osteopontin. / Y. Tanaka, M. Abe, M. Hiasa et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — №13. — p. 816-823.
14. Cackowski F.C. Osteoclasts are important for bone angiogenesis. / F.C. Cackowski, J.L. Anderson, K.D. Patrene et al. // *Blood* . — 2010. — №115. — p. 140-149.
15. Wang Y. The hypoxia-inducible factor alpha pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development. / Y. Wang, C. Wan, L. Deng et al. // *J. Clin. Invest.* — 2007. — №117. — p. 1616-1626.
16. Gerber H.P. Angiogenesis and bone growth. / H.P. Gerber, N. Ferrara // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2000. — №10. — p. 223-228.
17. Takimoto A. Differential actions of VEGF-A isoforms on perichondrial angiogenesis during endochondral bone formation. / A. Takimoto, Y. Nishizaki, Y. Hiraki // *Dev. Bio.* — 2009. — №332. — p. 196-211.
18. Cole R.M. Bone formation during distraction osteogenesis is dependent on both VEGFR1 and VEGFR2 signaling. / R.M. Cole, S.R. Gilbert, T.L. Clemens et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — №23. — p. 596-609.
19. Utting J.C. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts. / J.C. Utting, S.P. Robins, A. Brandao-Burch et al. // *Exp. Cell Res.* — 2006. — №312. — p. 1693-1702.
20. Weidemann A. Biology of HIF-1alpha. / A. Weidemann, R.S. Johnson // *Cell Death Differ.* — 2008. — №15. — p. 621-627.
21. Geiger F. Vascular endothelial growth factor gene-activated matrix (VEGF165-GAM) enhances osteogenesis and angiogenesis in large segmental bone defects. / F. Geiger, H. Bertram, I. Berger et al. // *J. Bone Miner Res.* — 2005. — №20. — p. 2028-2035.
22. Peng H. VEGF improves, whereas sFlt1 inhibits, BMP2-induced bone formation and bone healing through modulation of angiogenesis. / H. Peng, A. Olshanski, A.M. Ho et al. // *J. Bone Miner Res.* — 2005. — №20. — p. 2017-2027.
23. Schwartz Z. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. / Z. Schwartz, J. Goultschin, D.D. Dean et al. // *Periodontol.* — 2000. — №14. — p. 158-172.