

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-2-94-103

## T-ЛИМФОЦИТАРНЫЙ КОНТРОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Н.В. Тишевская*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Челябинск, Российская Федерация

T-лимфоциты не только обеспечивают клеточный иммунитет, но и контролируют пролиферацию, дифференцировку и созревание клеток различных тканей-мишеней, регулируя процессы физиологической и репаративной регенерации. Доказано, что эти клетки участвуют в восстановлении структуры паренхиматозных органов, стимулируют остеогенную дифференцировку мезенхимальных клеток, активируют нейрогенез, а также регулируют миогенез и ангиогенез. В данном обзоре рассмотрены механизмы участия T-лимфоцитов в регуляции восстановительных процессов, происходящих в сосудистом русле: особенности межклеточного взаимодействия T-лимфоцитов с эндотелием, роль хемокиновых рецепторов в адгезии T-клеток к эндотелиоцитам, их способность синтезировать ангиогенные факторы роста, такие как интерферон- $\gamma$ , фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), амфирегулин и многие интерлейкины. Также в обзоре охарактеризованы возможности T-лимфоцитарного контроля посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в эндотелиальных клетках посредством малых некодирующих молекул РНК (микроРНК) – приведены сведения о механизмах реализации ангиогенных эффектов микроРНК, обнаруженных ранее в T-лимфоцитах: микроРНК-16, -21, -25, -150, -155, -181, -451.

*Ключевые слова:* ангиогенез, эндотелиоциты, T-лимфоциты, микроРНК.

## T CELLS AS REGULATORS OF ANGIOGENESIS (A LITERATURE REVIEW)

*N.V. Tishevskaya*

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

T cells not only provide cellular immunity, but also exert control over the proliferation, differentiation, and maturation of cells across diverse target tissues, thereby regulating both physiological and reparative regenerative processes. Evidence demonstrates that these cells contribute to the restoration of parenchymal organ structures, promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells, activate neurogenesis, and modulate myogenesis and angiogenesis. This review focuses on the mechanisms by which T cells regulate reparative processes within the vascular system, highlighting key aspects such as cell–cell interactions between T cells and endothelial cells, the role of chemokine receptors in mediating T-cell adhesion to the endothelium, and their capacity to synthesize angiogenic growth factors including interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), amphiregulin, and a broad range of interleukins. The review also describes the ability of T cells to control post-transcriptional regulation of gene expression in endothelial cells through small non-coding RNA molecules (miRNAs). Specifically, information is provided on the angiogenic roles of miRNAs previously identified in T cells: miR-16, miR-21, miR-25, miR-150, miR-155, miR-181, and miR-451, and the mechanisms through which they mediate these effects.

*Keywords:* angiogenesis, endothelial cells, T cells, miRNA.

Регенерация эндотелия и образование новых сосудов происходят на протяжении всей жизни многоклеточного организма. Эти процессы представляют

собой активный ответ тканей на повреждение, направленный на восстановление структуры и функций эндотелиального барьера, что в конечном итоге

**Для корреспонденции:** Тишевская Наталья Викторовна. Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64.  
Тел. (351) 232-74-67. E-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

**Corresponding author:** Natalya Tishevskaya. Address: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation.  
Phone: (351) 232-74-67. E-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

обеспечивает полноценную доставку кислорода, питательных веществ и биологически активных соединений клеткам. Регенерация нормально функционирующего эндотелия с образованием полноценных контактов между эндотелиоцитами осуществляется двумя путями: 1) благодаря миграции и пролиферации резидентных эндотелиальных клеток; 2) за счет эндотелиальных клеток-предшественниц костного мозга (ангиобластов), которые дифференцируются в зрелые эндотелиальные клетки (рис. 1).

Регенерация эндотелиальных клеток и ангиогенез в целом запускаются не столько вследствие непосредственного разрушения сосудов, сколько благодаря изменению тканевого баланса между стимулирующими и ингибирующими ангиогенными факторами. Среди множества ангиогенных факторов главную роль играют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ангиостатин, интерферон- $\gamma$ . Кроме этого, в регуляции ангиогенеза принимают участие фактор роста гепатоцитов, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы, эндостатин, тромбоспондин-1 и многие другие. Источниками этих соединений являются сами эндотелиоциты, макрофаги, дендритные клетки, а также циркулирующие клетки крови – тромбоциты и лейкоциты. В данном обзоре мы рассмотрим механизмы участия Т-лимфоцитов в регуляции восстановительных процессов, происходящих в сосудистом русле в физиологических условиях и при патологии.

Как известно, Т-лимфоциты не только обеспечивают клеточный иммунитет, но и контролируют

пролиферацию, дифференцировку и созревание клеток различных тканей-мишеней, регулируя процессы физиологической и репаративной регенерации [2]. Доказано, что эти клетки участвуют в восстановлении структуры паренхиматозных органов [3], стимулируют остеогенную дифференцировку мезенхимальных клеток [4], активируют нейрогенез в структурах головного мозга [5], а также регулируют миогенез и ангиогенез [6]. Механизм взаимодействия Т-лимфоцитов с эндотелиальным монослоем сосудов описан достаточно подробно. Он представляет собой образование непосредственного контакта Т-клетки с поверхностью эндотелиоцитов с последующим проникновением Т-лимфоцита в межэндотелиальное пространство. Этот процесс осуществляется в несколько этапов (рис. 2).

Взаимодействие Т-клетки с поверхностью эндотелия начинается с так называемого роллинга – прокатывания Т-лимфоцита по внутренней поверхности сосуда. Затем за счет экспрессирующихся на поверхности эндотелиоцитов адгезивных молекул и интегринов Т-лимфоцит прикрепляется к мембране эндотелиоцита и начинает двигаться к ближайшему межэндотелиальному промежутку. При этом происходит ремоделирование цитоскелета Т-лимфоцита, благодаря чему он проникает внутрь сосудистой стенки. Помимо участия классических адгезивных молекул в механизме своей трансэндотелиальной миграции Т-лимфоциты используют антигензависимый путь взаимодействия молекул главного комплекса гистосовместимости эндотелия с Т-клеточным рецептором.

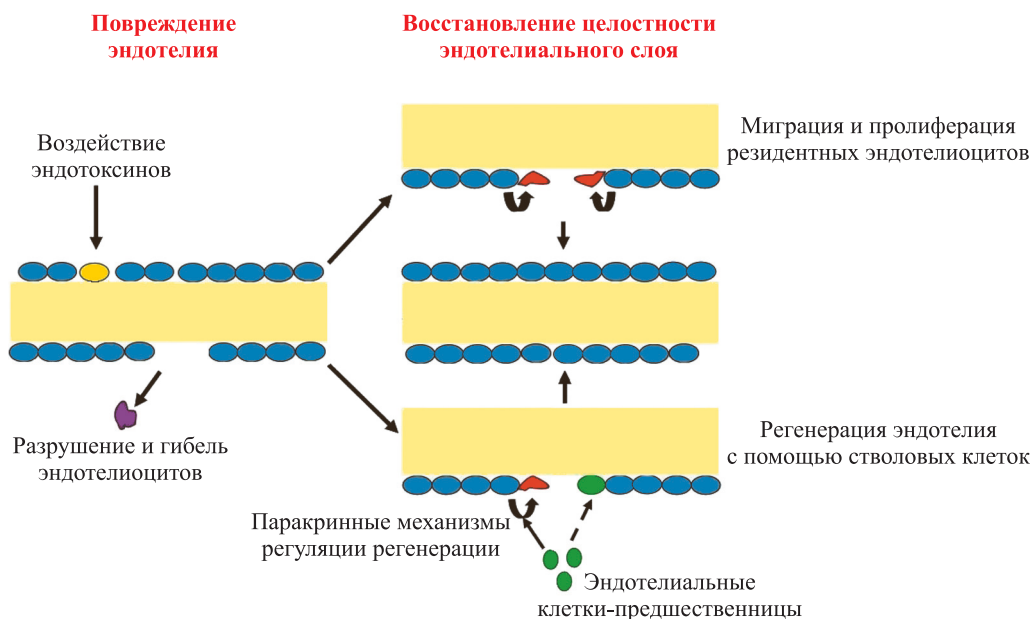


Рис. 1. Механизмы регенерации эндотелия [1]

Fig. 1. Mechanisms of endothelial regeneration [1]

### МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ НА ЭНДОТЕЛИЙ

При непосредственном контакте с эндотелиальными клетками активированные Т-лимфоциты начинают выделять микровезикулы (рис. 3), содержащие множество биологически активных веществ, в частности интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  и митохондриальный белок митофилин [8]. Активированные  $CD4^+$  Т-клетки вызвали перестройку цитоскелета эндотелиальных клеток, увеличивая в них экспрессию актина, в результате чего после 24-часовой совместной инкубации эндотелиоциты приобрели веретенообразную форму.

Установлено, что в норме  $CD4^+$  Т-лимфоциты защищают эндотелиоциты от апоптоза и подавляют воспалительный процесс в интиме легочных сосудов [9]. В этом эксперименте у гомозиготных бестимусных крыс моделировали легочную гипертензию путем введения им пептида SU5416 – специфического ингибитора рецепторов 2-го типа к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR-2). Через 6–8 недель у подопытных животных развивалась эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся частичной облитерацией легочных сосудов, повышением давления крови в легочной артерии и признаками гипертрофии правого желудочка. Однако если этим бестимусным животным до инъекции SU5416 вводили цельную взвесь лимфоидных клеток селезенки гетерозиготных крыс с нормально функционирующим тимусом,

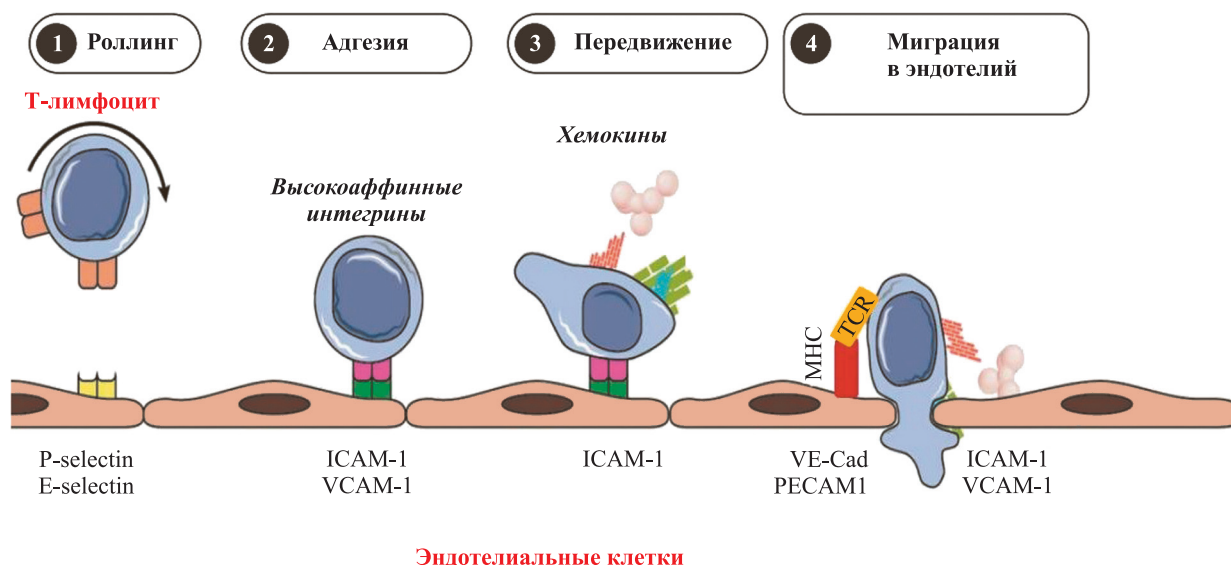


Рис. 2. Механизм проникновения Т-лимфоцита в эндотелий [7]

Fig. 2. Mechanism regulating T cell penetration into the endothelium [7]

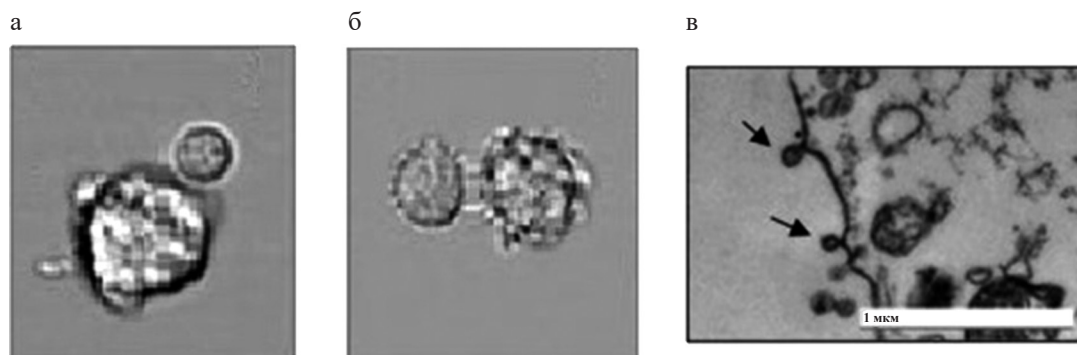


Рис. 3. Межклеточные взаимодействия Т-лимфоцитов и эндотелиальных клеток: а – контакт неактивированного  $CD4^+$  Т-лимфоцита с эндотелиоцитом; б – контакт активированного  $CD4^+$  Т-лимфоцита с эндотелиоцитом; в – образование микровезикул на мембране активированного Т-лимфоцита. Электронная микроскопия [8]

Fig. 3. Cell-cell interactions between T cells and endothelial cells: а – contact between an unactivated  $CD4^+$  T cell and an endothelial cell; б – contact between an activated  $CD4^+$  T cell and an endothelial cell; в – formation of microvesicles on the membrane of an activated T cell. Electron microscopy [8]

морфологические и функциональные признаки легочной гипертензии были минимальными. Из этого следовало, что лимфоциты здоровых доноров оказывали защитное действие в отношении сосудов крыс-реципиентов. На втором этапе выделенные из селезенки здоровых доноров CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты и цитотоксические Т-клетки (CD8<sup>+</sup>) по отдельности вводили бестимусным крысам с легочной гипертензией. У животных, получивших цитотоксические лимфоциты, возникло такое же нарушение легочного кровотока, как и в контрольной группе крыс, т. е. Т-клетки CD8<sup>+</sup> не обладали никакой проангиогенной активностью. В то же время у животных, получивших CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, эндотелий сосудов не повреждался, и легочная гипертензия не развивалась. В легочной ткани у этих крыс выявлялась выраженная инфильтрация периваскулярных пространств лимфоцитами CD4<sup>+</sup> Т-клетками, количество которых достоверно увеличилось и в периферической крови. Авторы предположили, что защитный эффект CD4<sup>+</sup> лимфоцитов может быть связан со стимуляцией ими экспрессии в клетках легочной ткани рецепторов костного морфогенетического белка II типа (BMP2), которые, как известно, препятствуют развитию эндотелиальной дисфункции в сосудах и обладают антиапоптозной активностью. При исследовании биоптатов легочной ткани крыс с легочной гипертензией, получивших донорские Т-хелперы до введения SU5416, было обнаружено, что BMP2 секретируют только те клетки, которые располагались в непосредственной близости от Т-лимфоцитов. На третьем этапе работы интактным животным ввели антитела против Т-хелперов. Лишившись 98% этих клеток, исходно здоровые крысы оказались беззащитны перед повреждающим действием SU5416, после инъекции которого у них активировались процессы апоптоза в эндотелии.

Снижение регенераторной способности эндотелия при старении тоже может быть связано с дисфункцией морфогенетически активных Т-лимфоцитов. Так, в недавнем исследовании состояния сосудов у тимэктомированных мышей [10] были получены данные о том, что в 9-месячном возрасте у этих животных по сравнению с контрольной группой наблюдалось более высокое содержание как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти в крови, стенках аорты и сосудах брыжейки. Наряду с этим у тимэктомированных мышей наблюдалось повышение жесткости крупных артерий и более выраженное отложение коллагена в аорте, а также нарушение эндотелий-зависимой дилатации брыжеечных артерий вследствие снижения биодоступности оксида азота.

При кислород-индуцированной ретинопатии у здоровых мышей были обнаружены разрастающиеся очаги сосудистого роста с большим количеством CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [11], а у генетически модифици-

рованных мышей с дефицитом CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в таком же эксперименте неоваскуляризация сетчатки и сосудистая проницаемость оказались значительно сниженными. При адоптивном переносе этим животным донорских CD8<sup>+</sup> Т-клеток было установлено, что указанные лимфоциты мигрируют в сетчатку благодаря активации хемокинового рецептора CXС-3. Высокая чувствительность хемокиновых рецепторов является основой хоминга Т-лимфоцитов. В зависимости от изменения цитокинового окружения Т-клетки экспрессируют разные хемокиновые рецепторы, что и определяет адресность их морфогенетической функции. Так, было показано, что при репаративной регенерации почечной ткани в зоне повреждения появляются Т-лимфоциты, оказывающие проангиогенное и прорегенеративное действие, а при развитии фиброза приходящие в очаг Т-клетки обладали провоспалительным эффектом [12].

Одной из особенностей морфогенетически активных Т-лимфоцитов является их устойчивость к гипоксии, что позволяет этим клеткам выполнять свои тканеспецифические функции и в условиях ишемии ткани. Путем прямых замеров было установлено, что напряжение O<sub>2</sub> в периферических лимфоидных органах намного меньше этого показателя в других тканях. Так, в наиболее удаленных от артерий участках лимфатических узлов и селезенки напряжение O<sub>2</sub> составляет 7–20 мм рт. ст., тогда как в других паренхиматозных органах – 35–40 мм рт. ст. При инкубации в среде с напряжением O<sub>2</sub> 18 мм рт. ст. Т-лимфоциты увеличивали синтетическую активность, в отличие от Т-клеток, находящихся при нормальном или повышенном содержании O<sub>2</sub> [13]. Резистентность лимфоцитов к пониженному содержанию O<sub>2</sub> в окружающем межклеточном пространстве имеет большое значение, поскольку репаративная регенерация часто протекает в условиях вынужденной тканевой гипоксии, нарастающей при нарушении кровотока в поврежденной области. Следовательно, в здоровом организме должны существовать механизмы, поддерживающие регенерационный потенциал тканей и ангиогенез в условиях кислородной недостаточности, и Т-лимфоциты с их морфогенетическими свойствами и резистентностью к гипоксии вполне могут претендовать на одну из главных ролей в этом процессе. Показано, что при развитии сосудистой патологии ангиопротекторные эффекты лимфоидных клеток связаны с усилением ими экспрессии HIF-1 $\alpha$  (индуцируемого гипоксией фактора) [14].

Тканеспецифичные Т-лимфоциты при активации синтезируют большое количество ангиогенных цитокинов и тканевых факторов роста: интерлейкины-1, -2, -4, -5, -6, -8, -10, -13, -15, интерферон- $\gamma$ , VEGF, FGF, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) [15–17]. Синтетическая функция Т-лимфоцитов напрямую связана с

изменением процессов метаболического программирования. После активации в Т-клетках усиливался аэробный гликолиз, способствующий увеличению продукции ими интерферона- $\gamma$ , секреция которого считается одним из важнейших механизмов Т-лимфоцитарного контроля роста и выживания эндотелиоцитов [18]. Помимо эффекторных Т-клеток ангиогенез в тканях могут модулировать и регуляторные Т-клетки Foxp3<sup>+</sup> (Treg), напрямую потенцируя пролиферацию эндотелиальных клеток [19].

При изучении Т-лимфоцитарного контроля ангиогенеза особое значение придается амфирегулину – трансмембранному белку-предшественнику и лиганду рецептора эпидермального фактора роста. Амфирегулин синтезируют Т-хелперы, наивные Т-клетки (Th0) [20] и Treg [21]. В эксперименте на мышцах с диабетогенной мышечной ишемией были получены данные о том, что интенсивность неоваскуляризации у этих животных зависела от повышенной способности Treg-клеток секретировать амфирегулин [22], а другие авторы доказали, что выделенный Treg-лимфоцитов амфирегулин напрямую стимулирует активность эндотелиальных клеток *in vitro* [21, 23]. При неоваскуляризации миокарда после острого инфаркта миокарда одновременно с амфирегулином клетки Treg секретировали VEGF и факторы роста фибробластов (FGF), стимулируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также образование эндотелиальных трубок в культуре [23] как в физиологических, так и в гипоксических условиях. При этом подавление экспрессии амфирегулина в Treg-клетках путем трансфекции shRNA (короткой шпилечной РНК S4A-S4B) приводило к торможению пролиферативной и миграционной активности эндотелиоцитов и препятствовало формированию эндотелиальных трубчатых структур.

### ВОЗМОЖНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТАРНОГО КОНТРОЛЯ ПОСТТРАНСКРИПЦИОННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

В опытах на быстро регенерирующей ткани, проведенных в условиях *in vivo* и *in vitro*, показано, что суммарная РНК, выделенная из клеток лимфоидных органов, влияет на восстановление красного ростка кроветворения, стимулируя компенсационный эритропоэз в костном мозге облученных крыс [24] и активируя процессы пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток в культуре [25, 26]. При этом при добавлении в культуральную среду лимфоцитарной РНК вокруг формирующейся «коронь» эритроидных клеток эритробластических островков всегда наблюдалось скопление лимфоцитов. В медленно регенерирующей ткани щитовидной железы введение лимфоцитарной суммарной РНК приводило

к увеличению содержания VEGF в 2,5 раза, увеличению площади сосудистого русла в 2 раза и повышению интенсивности микроциркуляции на 65% [27]. Мы полагаем, что стимулирующее действие суммарной лимфоцитарной РНК, вероятнее всего, связано с входящими в ее состав микромолекулами РНК, адресованными эритроидным клеткам или костномозговым макрофагам, участвующим в эритропоэзе.

К настоящему времени имеются убедительные доказательства того, что эпигенетический контроль многих физиологических и патологических процессов осуществляется малыми некодирующими молекулами РНК (микроРНК), которые секретируются практически всеми клетками организма и регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, в том числе и экспрессию генов в эндотелиальных клетках [28]. МикроРНК способствуют ангиогенезу, воздействуя на 3'-нетранслируемую область генов-мишеней, стимулируя синтез проангиогенных факторов, таких как VEGF, FGF, и HIF-1 $\alpha$  [29]. На сегодняшний день в цитоплазме и экзосомах регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов обнаружено более 100 различных микроРНК [30–34], некоторые обладают доказанным ангиогенным или антиангиогенным действием, в частности микроРНК-16, -21, -25, -150, -155, -181, -451.

МикроРНК-16 ингибирует экспрессию VEGF, сдерживая избыточную васкуляризацию при регенерации тканей [35]. Так, в супернатанте культивируемых клеток со сверхэкспрессией микроРНК-16 количество VEGF было снижено в 2,7 раза, а в супернатанте клеток с пониженной экспрессией микроРНК-16 – повышено в 1,3 раза по сравнению с контрольными культурами. Кроме того, было показано, что микроРНК-16 подавляет миграцию эндотелиоцитов и процесс формирования капилляроподобных структур эндотелиальными клетками пупочной вены человека (рис. 4).

МикроРНК-21 изменяет экспрессию ключевых молекул ангиогенеза, таких как VEGF, HIF-1 $\alpha$ , и модулирует сигнальные пути TGF- $\beta$  [36]. Например, в опухолевых клетках микроРНК-21 способствует стабилизации HIF-1 $\alpha$  и повышению экспрессии других факторов, связанных с ангиогенезом, таких как VEGF, тем самым усиливая образование кровеносных сосудов в опухолевых тканях [37]. Покрытие костных титановых имплантатов наночастицами, содержащими микроРНК-21, способствует экспрессии одного из основных белков межклеточных контактов эндотелиальных клеток PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1). В результате в месте контакта имплантата и собственной костной ткани усиливается ангиогенез, и это приводит к более быстрой и эффективной остеоинтеграции [38]. МикроРНК-21 стимулирует дифференцировку костномозговых мезенхимальных стромальных клеток (МСК) в эн-

дотелиоциты [39]. МСК культивировали в течение 3 дней, затем высевали на матригель с пониженным содержанием факторов роста. После 4-часовой инкубации регистрировали появление трубчатых эндотелиальных структур, анализируя общую длину капиллярных трубок и количество точек разветвления. В результате были получены данные о том, что по сравнению с контролем в культурах, содержащих микроРНК-21, общая длина капиллярных трубок увеличилась в 5,3 раза, а количество точек разветвления – в 4,8 раза (рис. 5).

Предполагается, что прямой мишенью микроРНК-21 является сигнальный белок Spry1 (Protein sprouty homolog 1). МикроРНК-21 подавляет экспрессию Spry1, блокируя его негативное влияние на функциональную активность VEGF, что приводит к усилению ангиогенеза [40].

Ангиогенная функция микроРНК-25 была охарактеризована в работе, посвященной изучению ангиогенеза при старении [41]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что на поздних сроках онтогенеза микроРНК-25-3р играет роль проангиогенного фактора, воздействуя на сигнальный путь TULA-2/SYK/VEGFR-2 в эндотелиальных клетках. В эндотелиальных клетках стареющего организма повышение уровня miR-25-3р в конечном итоге усиливало процесс фосфорилирования рецептора к эндотелиальному фактору роста, что способствовало регенерации капиллярного русла и восстановлению кровотока в ишемизированных задних конечностях стареющих мышей. Подобное ангиогенное действие было обнаружено у микроРНК-375 при изучении диабетической ангиопатии [42]. У людей с сахарным диабетом и диабетогенных мышей при развитии кри-

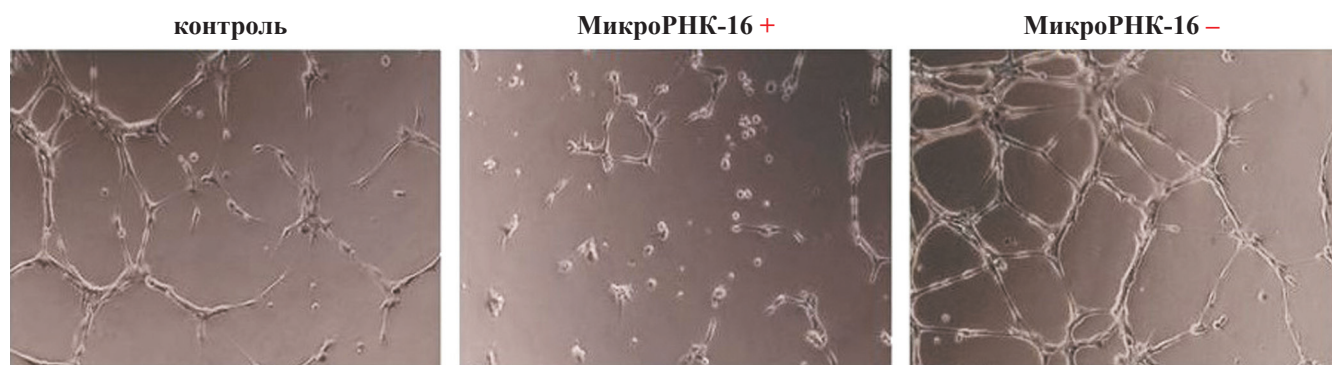


Рис. 4. Влияние микроРНК-16 на процесс формирования капилляроподобных структур эндотелиоцитами пупочной вены человека. Инвертированная микроскопия [35]

Fig. 4. Effect of miRNA-16 on the formation of capillary-like structures by human umbilical vein endothelial cells. Inverted microscopy [35]

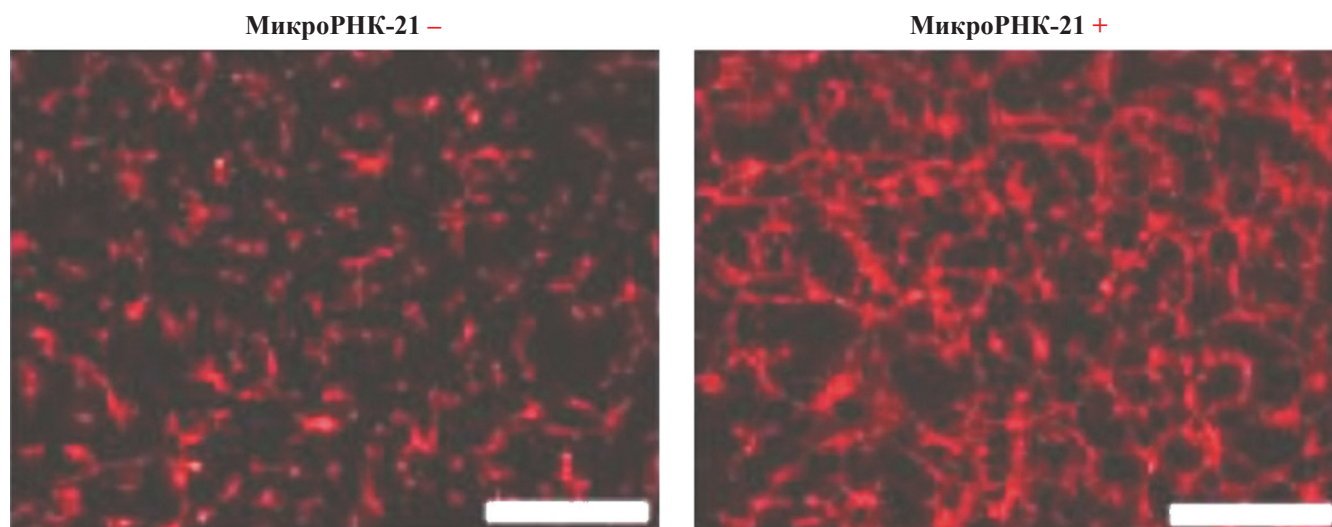


Рис. 5. Влияние микроРНК-21 на процесс формирования капилляроподобных структур мезенхимальными стромальными клетками. Конфокальная микроскопия [39]

Fig. 5. Effect of miRNA-21 on the formation of capillary-like structures by mesenchymal stem cells. Confocal microscopy [39]

тической ишемии конечностей было выявлено значительное снижение микроРНК-375 в плазме крови. В экспериментах *in vivo* были получены данные о том, что эта микроРНК индуцирует миграцию эндотелиоцитов и их пролиферацию. Внутримышечное введение микроРНК-375 после временной перевязки бедренной артерии восстанавливало кровоток в задних конечностях мышей с диабетом за счет роста новых капилляров.

Выраженным проангиогенным действием обладает и активно экспрессирующаяся в Т-лимфоцитах микроРНК-150 [43, 44]. МикроРНК-150 способствует дифференцировке ранних эндотелиальных клеток-предшественниц в зрелые эндотелиоциты, а также стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток в культуре. При подкожной имплантации гелевого сгустка, содержащего микроРНК-150, 6-недельным бесшерстным мышам в окружающих тканях через 7 дней наблюдалось усиленное разрастание капиллярной сети. Полное отсутствие микроРНК-150 приводило к торможению васкуляризации (рис. 6).

Влияние микроРНК-155 было изучено на модели физиологического ангиогенеза в сетчатке глаза новорожденных мышей [45]. Первичное сосудистое сплетение формируется из диска зрительного нерва в течение первой недели после рождения. Под воздействием VEGF и фибронектина, продуцируемого проангиогенными астроцитами, микроциркуляторная сосудистая сеть начинает радиально разрастаться по направлению к периферии сетчатки. Установлено, что микроРНК-155 участвует в формировании подосом, необходимых для адгезии эндотелиальных клеток. Нормальная экспрессия этой микроРНК способствует адекватному формированию сосудистой сети в сетчатке. После инъекции этой некодирующей РНК в стекловидное тело в сетчатке 4-дневных мышей увеличивалась плотность капиллярной сети и ее радиальная протяженность (рис. 7), а при окрашивании препаратов VE-кадгеринном было обнаружено увеличение межклеточных контактов в эндотелиальном монослое. Отсутствие микроРНК-155 приводило к противоположным эффектам.



Рис. 6. Влияние микроРНК-150 на васкуляризацию гелевого сгустка [44]

Fig. 6. Effect of miRNA-150 on gel clot vascularization [44]

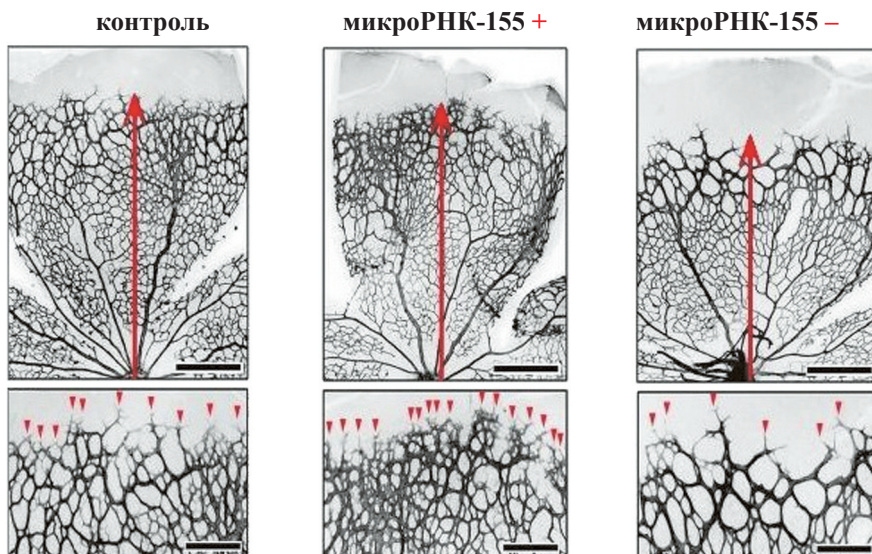


Рис. 7. Влияние микроРНК-155 на неоваскуляризацию в сетчатке глаза новорожденных мышей [45]

Fig. 7. Effect of miRNA-155 on neoangiogenesis in the retina of newborn mice [45]

МикроРНК-181 необходима для дифференцировки стволовых клеток в эндотелиальном направлении [46]. В эксперименте с клеточными культурами показано, что уровни микроРНК-181a и -181b достигают пика в зрелых эмбриональных стволовых клетках человека, усиливая при этом экспрессию маркеров, специфичных для эндотелиальных стволовых клеток (PESAM-1 и VE-кадгерин). *In vivo* сверхэкспрессия микроРНК-181b усиливала ангиогенез в мышинной модели ишемии конечностей.

Ангиогенный эффект микроРНК-451 был обнаружен при изучении кровоснабжения опухолевых тканей. Было обнаружено, что в ткани остеосаркомы с усиленным кровоснабжением экспрессия микроРНК-451 ниже, чем в перитуморальных областях [47]. Авторы предположили, что в этом случае сверхэкспрессия данной микроРНК будет заметно подавлять ангиогенез в опухолевых тканях, тормозя тем самым рост и метастазирование опухолевых клеток. Однако в недавней работе, посвященной изучению мозгового кровотока на модели геморрагического инсульта, были получены данные о том, что ангиогенез в тканях, прилежащих к очагу кровоизлияния, тормозится только при ингибировании экспрессии микроРНК-451 [48]. Так, у нокаутных мышей с полным отсутствием в активности микроРНК-451 ангиогенез в перигематомной области был значительно более выражен, чем у мышей дикого типа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В постнатальном онтогенезе регенерация эндотелия и образование новых кровеносных сосудов происходят из уже существующих элементов сосудистой системы, и этот процесс непрерывно протекает как в здоровом организме, так и при патологии. Физиологически сбалансированная регуляция ангиогенеза имеет решающее значение в период роста ребенка, играет важную роль при обновлении тканей у взрослого человека, а также необходима при трансплантации органов, купировании очагов хронического воспаления, подавлении аутоиммунных процессов. Наряду с хорошо известными механизмами цитокиновой регуляции ангиогенеза не менее значимыми являются механизмы, которые опосредуются межклеточными взаимодействиями. Т-лимфоциты способны оказывать большое влияние на ангиогенез, формируя клеточные ассоциации и продуцируя большое количество про- и антиангиогенных факторов, обеспечивая тем самым паракринную регуляцию пролиферации и миграции эндотелиальных клеток.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

*The author declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Evans CE, Iruela-Arispe ML, Zhao YY. Mechanisms of endothelial regeneration and vascular repair and their application to regenerative medicine. *Am J Pathol.* 2021; 191 (1): 52–65. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.10.001.
2. Бабаева АГ, Геворкян НМ, Зотиков ЕА. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: РАМН, 2009; 108. *Babaeva AG, Gevorkyan NM, Zotikov EA. Rol' limfocitov v operativnom izmenenii programmy razvitiâ tkanej.* М.: RAMN, 2009; 108. [In Russ].
3. D'Alessio FR, Kurzhagen JT, Rabb H. Reparative T lymphocytes in organ injury. *J Clin Invest.* 2019; 129: 2608–2618. doi: 10.1172/JCI124614.
4. Grassi F, Cattini L, Gambari L, Manferdini C, Piacentini A, Gabusi E et al. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells *in vitro.* *J Tissue Eng Regen Med.* 2013; 10 (4): 305–314. doi: 10.1002/term.1727.
5. Liu J, Ma Y, Tian S, Zhang L, Zhao M, Zhang Y, Xu D. T cells promote the regeneration of neural precursor cells in the hippocampus of Alzheimer's disease mice. *Neural Regen Res.* 2014; 9 (16): 1541–1547. doi: 10.4103/1673-5374.139481.
6. Kwee BJ, Budina E, Najibi AJ, Mooney DJ. CD4 T-cells regulate angiogenesis and myogenesis. *Biomaterials.* 2018; 178: 109–121. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.06.003.
7. Alcaide P. Mechanisms Regulating T cell-endothelial cell interactions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2022; 12 (7): a041170. doi: 10.1101/cshperspect.a041170.
8. Vdovenko D, Balbi C, Di Silvestre D, Passignani G, Puspitasari YM, Zarak-Crnkovic M et al. Microvesicles released from activated CD4(+) T cells alter microvascular endothelial cell function. *Eur J Clin Invest.* 2022; 52 (6): e13769. doi: 10.1111/eci.13769.
9. Tamosiuniene R, Tian W, Dhillon G, Wang L, Sung YK, Gera L et al. Regulatory T cells limit vascular endothelial injury and prevent pulmonary hypertension. *Circ Res.* 2011; 109 (8): 867–879. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.236927.
10. Buckley DJ, Sharma S, Joseph B, Fayyaz AH, Canizales A, Terrebonne KJ, Trott DW. Early life thymectomy induces arterial dysfunction in mice. *Geroscience.* 2024; 46 (1): 1035–1051.
11. Deliyanti D, Figgett WA, Gebhardt T, Trapani JA, Mackay F, Wilkinson-Berka JL. CD8(+) T cells promote pathological angiogenesis in ocular neovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023; 43 (4): 522–536. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318079.
12. Do Valle Duraes F, Lafont A, Beibel M, Martin K, Darribat K, Cuttat R et al. Immune cell landscaping reveals a protective role for regulatory T cells during kidney injury and fibrosis. *JCI Insight.* 2020; 5 (3): e130651. doi: 10.1172/jci.insight.130651.
13. Caldwell CC, Kojima H, Lukashev D, Armstrong J, Farber M, Apasov SG, Sitkovsky MV. Differential effects of physiologically relevant hypoxic conditions on T lymphocyte development and effector functions. *J Immunol.* 2018; 200 (12): 3243–3252. doi: 10.1093/immunol/kix100.

- nol.* 2001; 167 (11): 6140–6149. doi: 10.4049/jimmunol.167.11.6140.
14. Lin Y, Tang Y, Wang F. The Protective effect of HIF-1 $\alpha$  in T lymphocytes on cardiac damage in diabetic mice. *Ann Clin Lab Sci.* 2016; 46 (1): 32–43.
  15. Yun H, Yee MB, Lathrop KL, Kinchington PR, Hendricks RL, St Leger AJ. Production of the cytokine VEGF-A by CD4(+) T and myeloid cells disrupts the corneal nerve landscape and promotes herpes stromal keratitis. *Immunity.* 2020; 53 (5): 1050–1062.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.10.013.
  16. Schilbach K, Frommer K, Meier S, Handgretinger R, Eyrich M. Immune response of human propagated gammadelta-T cells to neuroblastoma recommend the Vdelta1+ subset for gammadelta-T cell-based immunotherapy. *J Immunother.* 2008; 31: 896–905. doi: 10.1097/CJI.0b013e31818955ad.
  17. Certo M, Elkafrawy H, Pucino V, Cucchi D, Cheung KCP, Mauro C. Endothelial cell and T-cell crosstalk: Targeting metabolism as a therapeutic approach in chronic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2021; 178 (10): 2041–2059. doi: 10.1111/bph.15002.
  18. Jung J, Zeng H, Horng T. Metabolism as a guiding force for immunity. *Nature Cell Biology.* 2019; 21 (1): 85–93. doi: 10.1038/s41556-018-0217-x.
  19. Loffredo LF, Savage TM, Ringham OR, Arpaia N. Treg-tissue cell interactions in repair and regeneration. *J Exp Med.* 2024; 221 (6): e20231244. doi: 10.1084/jem.20231244.
  20. Qi Y, Operario DJ, Georas SN, Mosmann TR. The acute environment, rather than T cell subset pre-commitment, regulates expression of the human T cell cytokine amphiregulin. *PLoS One.* 2012; 7 (6): e39072. doi: 10.1371/journal.pone.0039072.
  21. Liu J, Pan L, Hong W, Chen S, Bai P, Luo W et al. GPR174 knockdown enhances blood flow recovery in hindlimb ischemia mice model by upregulating AREG expression. *Nat Commun.* 2022; 13: 7519. doi: 10.1038/s41467-022-35159-8.
  22. Leung OM, Li J, Li X, Chan VW, Yang KY, Ku M et al. Regulatory T cells promote apelin-mediated sprouting angiogenesis in type 2 diabetes. *Cell Rep.* 2018; 24: 1610–1626. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.019.
  23. Wang Y, Li J, Zhang Y, He P, Liu W, Zeng W et al. AREG(+) regulatory T cells mediating myocardial repair and neovascularization after myocardial infarction. *Mol Med.* 2025; 31 (1): 229. doi: 10.1186/s10020-025-01281-8.
  24. Геворкян НМ, Тишевская НВ, Болотов АА. Влияние предварительного введения суммарной РНК клеток костного мозга на динамику восстановления эритропоэза у крыс после острого гамма-облучения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016; 161 (5): 670–673. *Gevorkyan NM, Tishevskaya NV, Bolotov AA.* Effect of preliminary administration of total RNA of bone marrow cells on the dynamics of erythropoiesis recovery in rats after acute gamma irradiation. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2016; 161 (5): 670–673. doi: 10.1007/s10517-016-3494-z. [In Russ. English abstract].
  25. Бабаева АГ, Геворкян НМ, Тишевская НВ, Комарова ИА. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки крыс на эритропоэз *in vitro*. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2014; 4 (12): 35–39. *Babaeva AG, Gevorkyan NM, Tishevskaya NV, Komarova IA.* Effects of preparations of total RNA from lymphoid cells of rat spleen on *in vitro* erythropoiesis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 4 (12): 35–39. [In Russ].
  26. Бабаева АГ, Геворкян НМ, Тишевская НВ, Комарова ИА. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки на эритропоэз в культуре эритробластических островков крыс с полицитемией. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2014; 4 (12): 40–43. *Babaeva AG, Gevorkyan NM, Tishevskaya NV, Komarova IA.* Influence of preparations of total RNA from splenic lymphoid cells on erythropoiesis in the culture of erythroblastic islets from rats with polycythemia. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 4 (12): 40–43. [In Russ].
  27. Тишевская НВ, Головнева ЕС, Тахавиев РВ. Лимфоцитарная РНК стимулирует физиологическую регенерацию и микроциркуляцию в щитовидной железе. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2025; 27 (2): 163–170. *Tishevskaya NV, Golovneva ES, Takhaviev RV.* Lymphocytic RNA stimulates physiological regeneration and enhances microcirculation in the thyroid gland. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2025; 27 (2): 163–170. doi: 10.15825/1995-1191-2025-2-163-170.
  28. Shang R, Lee S, Senavirathne G, Lai EC. MicroRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet.* 2023; 24 (12): 816–833. doi: 10.1038/s41576-023-00611-y.
  29. Ding M-H, Lozoya EG, Rico RN, Chew SA. The role of angiogenesis-inducing microRNAs in vascular tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 2020; 26 (23–24): 1283–1302.
  30. Kuchen S, Resch W, Yamane A, Kuo N, Li Z, Chakraborty T et al. Regulation of microRNA expression and abundance during lymphopoiesis. *Immunity.* 2010; 32 (6): 828–839. doi: 10.1016/j.immuni.2010.05.009.
  31. Grigoryev YA, Kurian SM, Hart T, Nakorchevsky AA, Chen C, Campbell D et al. MicroRNA regulation of molecular networks mapped by global microRNA, mRNA, and protein expression in activated T lymphocytes. *J Immunol.* 2011; 187 (5): 2233–2243. doi: 10.4049/jimmunol.1101233.
  32. Smigielska-Czepiel K, van den Berg A, Jellema P, van der Lei RJ, Bijzet J, Kluiver J et al. Comprehensive analysis of miRNA expression in T-cell subsets of rheumatoid arthritis patients reveals defined signatures of naive and memory Tregs. *Genes Immun.* 2014; 15 (2): 115–125. doi: 10.1038/gene.2013.69.
  33. Shin S, Jung I, Jung D, Kim CS, Kang SM, Ryu S et al. Novel antitumor therapeutic strategy using CD4(+) T cell-derived extracellular vesicles. *Biomaterials.* 2022; 289: 121765. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121765.
  34. Teteloshvili N, Smigielska-Czepiel K, Kroesen BJ, Brouwer E, Kluiver J, Boots AM, van den Berg A. T-cell ac-

- tivation induces dynamic changes in miRNA expression patterns in CD4 and CD8 T-cell subsets. *Microna*. 2015; 4 (2): 117–122. doi: 10.2174/2211536604666150819194636.
35. Xiong B, Nie Y, Yu Y, Wang S, Zuo X. Reduced miR-16 levels are associated with VEGF upregulation in high-risk myelodysplastic syndromes. *J Cancer*. 2021; 12 (7): 1967–1977. doi: 10.7150/jca.52455.
  36. Saadh MJ, Jasim NY, Ahmed MH, Ballal S, Kumar A, Atteri S et al. Critical roles of miR-21 in promoting angiogenesis: friend or foe? *Clin Exp Med*. 2025; 25 (1): 66. doi: 10.1007/s10238-025-01600-7.
  37. Moriondo G, Soccio P, Minoves M, Scioscia G, Tondo P, Barbaro M et al. Hypoxia mediates cancer development and progression through HIF-1a and microRNA regulation. *Arch Bronconeumol*. 2023; 59 (10): 629–637. doi: 10.1016/j.arbres.2023.07.001.
  38. Geng Z, Li Z, Cui Z, Wang J, Yang X, Liu C. Novel bionic topography with MiR-21 coating for improving bone-implant integration through regulating cell adhesion and angiogenesis. *Nano Lett*. 2020; 20 (10): 7716–7721. doi: 10.1021/acs.nanolett.0c03240.
  39. Geng Z, Yu Y, Li Z, Ma L, Zhu S, Liang Y et al. MiR-21 promotes osseointegration and mineralization through enhancing both osteogenic and osteoclastic expression. *Mater Sci Eng C*. 2020; 111: 110785. doi: 10.1016/j.msec.2020.110785.
  40. Ma S, Zhang A, Li X, Zhang S, Liu S, Zhao H. MiR-21-5p regulates extracellular matrix degradation and angiogenesis in TMJOA by targeting Spry1. *Arthritis Res Ther*. 2020; 22: 1–17. doi: 10.1186/s13075-020-2145-y.
  41. Lian C, Zhao L, Qiu J, Wang Y, Chen R, Liu Z et al. MiR-25-3p promotes endothelial cell angiogenesis in aging mice via TULA-2/SYK/VEGFR-2 downregulation. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (22): 22599–22613. doi: 10.18632/aging.103834.
  42. McCoy MG, Jamaiyar A, Sausen G, Cheng HS, Perez-Cremades D, Zhuang R et al. MicroRNA-375 repression of Kruppel-like factor 5 improves angiogenesis in diabetic critical limb ischemia. *Angiogenesis*. 2023; 26 (1): 107–127. doi: 10.1007/s10456-022-09856-3.
  43. Tsitsiou E, Lindsay MA. microRNAs and the immune response. *Curr Opin Pharmacol*. 2009; 9: 514–520. doi: 10.1016/j.coph.2009.05.003.
  44. Du X, Hu N, Yu H, Hong L, Ran F, Huang D et al. MiR-150 regulates endothelial progenitor cell differentiation via Akt and promotes thrombus resolution. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11 (1): 354. doi: 10.1186/s13287-020-01871-9.
  45. Dong Y, Alonso F, Jahjah T, Fremaux I, Grosset CF, Genot E. miR-155 regulates physiological angiogenesis but an miR-155-rich microenvironment disrupts the process by promoting unproductive endothelial sprouting. *Cell Mol Life Sci*. 2022; 79 (4): 208. doi: 10.1007/s00018-022-04231-3.
  46. Kane NM, Howard L, Descamps B, Meloni M, McClure J, Lu R et al. Role of MicroRNAs 99b, 181a, and 181b in the differentiation of human embryonic stem cells to vascular endothelial cells. *Stem Cells*. 2012; 30: 643–654. doi: 10.1002/stem.1026.
  47. Liu SY, Deng SY, He YB, Ni GX. MiR-451 inhibits cell growth, migration and angiogenesis in human osteosarcoma via down-regulating IL 6R. *Biochem Bioph Res Co*. 2017; 482 (4): 987–993. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.145.
  48. Bai S, Zhang G, Chen S, Wu X, Li J, Wang J et al. MicroRNA-451 regulates angiogenesis in intracerebral hemorrhage by targeting macrophage migration inhibitory factor. *Mol Neurobiol*. 2024; 61 (12): 10481–10499. doi: 10.1007/s12035-024-04207-3.

Статья поступила в редакцию 30.07.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 30.07.2025