

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОВ В АНГИОГЕНЕЗЕ

Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г.*

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 612.181:575.131.1:615.356

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.70.46.023

Резюме. Цель статьи на основе данных литературы, оценить ангиогенный эффекты витаминов А, В, С, D, Е и К и определить их потенциальное использование в качестве про- или антиангиогенных агентов. Показано, что Витамин А: 13-цис-ретиноидная кислота и ациклический ретиноид ингибируют ангиогенез, в то время как транс-ретиноевая кислота оказывает проангиогенные свойства. Витамин В1 - проангиогенное вещество. Витамин В2 ингибирует ангиогенез путем уменьшения фосфорилирования тирозина. Витамин В3 – проангиогенное вещество. Витамин В6 подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток и ингибирует ДНК-полимеразу, действуя как антиангиогенное вещество. Витамин В9 снижает синтез ДНК и пролиферации эндотелиальных клеток. Витамин В12 проангиогенный витамин. Витамин С проявляет антиангиогенные свойства путем ингибирования образования NO. Витамин D действует как антиангиогенное вещество посредством индукции клеточного цикла и апоптоза сосудистых и опухолевых клеток. Витамин Е - антиангиогенное вещество. Он ингибирует как пролиферацию, так и образование трубочек из эндотелиальных клеток. Витамин К действует как антиангиогенное вещество через К-зависимый гликопротеин, ингибируя VEGF-R2-зависимую васкуляризацию.

Ключевые слова: ангиогенез, регенерация, витамины А, В, С, D, Е и К.

Потребление достаточного количества необходимых питательных веществ, микроэлементов и витаминов – необходимое условие для поддержания гомеостаза и нормального функционирования организма. Основные питательные вещества подразделяются на 5 категорий: вода, витамины, минералы, аминокислоты (белки) и жирные кислоты. Каждая из этих пяти категорий играет важную роль в функционировании органов и тканей человека, а отсутствие одного из элементов в рационе питания может привести к дисфункции органов.

В современном мире значительная часть населения принимает одиночные витамины или витаминные комплексы, основываясь на информации о положительном их эффекте на «все жизненно важные процессы в организме». Однако, несмотря на то, что витамины оказывают благотворное действие на организм в целом, при их достаточном потреблении, имеются отдельные физиологические процессы, которые могут не только стимулироваться, но и ингибироваться под влиянием витаминов.

Ангиогенез – это биологический процесс образования новых кровеносных сосудов. Он регулируется множественными эндогенными факторами, такими как сосудистые эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF2), гепарин и трансформирующий фактор роста-α (TNFα), которые индуцируют миграцию, рост и дифференцировку эндотелиальных клеток. В непатологических условиях ангиогенез играет жизненно важную роль в эмбриональном развитии во

ROLE OF VITAMINS IN ANGIOGENESIS

Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G.*

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. The aim of the article is to evaluate effects of essential vitamins on angiogenesis and to determine their potential use as pro or anti-angiogenic agents vitamins A, B, C, D, E and K. Vitamin A: 13-cis-retinoic acid and acyclic retinoid inhibit angiogenesis, while trans-retinoic acid has a pro-angiogenic property. Vitamin B1 is a proangiogenic substance. Vitamin B2 inhibits angiogenesis by reducing tyrosine phosphorylation. Vitamin B3 is a proangiogenic substance. Vitamin B6 suppresses the proliferation of endothelial cells and inhibits DNA polymerase, acting as an anti-angiogenic substance. Vitamin B9 reduces the synthesis of DNA and the proliferation of endothelial cells. Vitamin B12 is a proangiogenic vitamin. Vitamin C exhibits anti-angiogenic properties by inhibiting the formation of NO. Vitamin D acts as an anti-angiogenic substance by inducing the cell cycle and apoptosis of vascular and tumor cells. Vitamin E is an anti-angiogenic substance. It inhibits both proliferation and the formation of tubules from endothelial cells. Vitamin K acts as an anti-angiogenic substance through a K-dependent glycoprotein, inhibiting VEGF-R2-dependent vascularization.

Keywords: angiogenesis, regeneration, vitamins A, B, C, D, E, K.

время беременности [26], заживлении ран [15] и менструальном цикле [33].

Однако ангиогенез наблюдается и при патологических состояниях, таких как развитие злокачественных опухолей и метастазов в опухоли [15], хронические воспалительные заболевания, включая артрит, атеросклероз [7], диабет и астма. После первого описания концепции ангиогенеза в опухоли J. Folkman (2002), многие исследования показали взаимосвязь между ростом опухоли, метастазами и ангиогенезом [12; 36].

Витамины являются одним из наиболее важных микронутриентов с ключевыми ролями в ряде биологических процессов, включая ангиогенез. В отечественной литературе не было найдено работ, посвященных воздействию витаминов на процессы неангиогенеза. Цель этого обзора – на основе данных литературы, оценить ангиогенный эффекты витаминов А, В, С, D, Е и К и определить их потенциальное использование в качестве про-или антиангиогенных агентов.

Витамин А (Ретинол)

Один из четырёх жирорастворимых витаминов, витамин А или ретинол относится к группе, называемой ретиноидами. Существуют различные формы витамина А, такие как ретинол, ретиноидная кислота, а- и б-каротин.

На данный момент данные о воздействии витамина А на ангиогенез противоречивы. На основании исследования Hoffmann S., ретиноидная кислота снижает проли-

* e-mail: glebcenter@mail.ru

ферацию раковых клеток цитовидной железы до 26–34% за две недели за счёт снижения уровней VEGF *in vitro* [19]. *In vivo* опухоль уменьшалась у животных, получавших ретиноевую кислоту, в пределах от 6% до 33%. Кроме того, группа авторов под руководством Yusuke Komi показала, что ретинол ингибирует ангиогенез *in vivo* в исследованиях на курицах [24]. Точный эффект заключается в ингибировании фосфорилирования как VEGF-рецептора 2 (VEGFR2), так и внеклеточной сигнальной регулируемой киназы. Благодаря этим механизмам происходит подавление пути VEGFR2 / MAPK.

С другой стороны, Pierce R.A. et al. в 2007 году опубликовали исследование, в котором было оценено влияние вит. А на образование в лёгком эластина и последующем ангиогенезе у бабуинов, находящихся на ИВЛ. Они пришли к выводу, что ретинол улучшает экспрессию VEGF по сравнению с контрольной группой [34].

В другом исследовании Pourjafar, Saidijam, Mansouri, Ghasemibasir и Najafi (2017) оценили влияние вит. А на выживаемость, миграцию и проангиогенез мезенхимальных стволовых клеток *in vitro*, а также использовали модель заживления ран *in vivo*. Инкубация мезенхимальных стволовых клеток с помощью ретинола приводила к увеличению экспрессии хемокиновых рецепторов и ангиогенных факторов, включая COX-2, HIF-1, CXCR4, CCR, VEGF, Ang-2 и Ang-4 и оказало положительное влияние на заживление ран *in vivo* [35].

Дальнейшие исследования влияния транс-ретиноидной кислоты на ангиогенез, путем капиллярно-подобного образования микротрубочек, с использованием эндотелиальных клеток пупочной вены человека и человеческих дермальных фибробластов, показали усиленное капилляробразование наряду с повышенной пролиферацией эндотелиальных клеток. Транс-ретиноидная кислота индуцировала секрецию VEGF эндотелиальными клетками и индуцировала экспрессию мРНК VEGFR2 в них. Она также индуцировала секрецию фактора роста гепатоцитов и ангиопоэтина. Все это показывает стимулирующее воздействие транс-ретиноидной кислоты на ангиогенез [37].

Витамин В1 (Тиамин)

Относится к водорастворимым витаминам. Присутствие тиамин необходимо в активности четырёх ключевых ферментов в клеточном метаболизме. Тиамин является основной транспортной формой витамина, в то время как активные формы являются фосфорилированными производными тиамин. Наиболее изучены следующие природные производные тиамин фосфата: тиамин монофосфат (ТМФ), тиамин дифосфат (ТДФ), в их составе также иногда называют тиамин пиродифосфат (ТДФ), тиамин трифосфат (ТТФ), бенфотиамин и недавно обнаруженный аденозинтиамин трифосфат (АТТФ) и аденозин тиамин дифосфат (АТДФ).

Воздействие на процессы ангиогенеза с помощью тиамин не носят прямой характер, а опосредованы его про-

изводными. Одним из наиболее известных производных тиамин является бенфотиамин [28]. Это липофильное вещество опосредует шунтирование промежуточных триоз-гликолитов в сторону восстановительного пути пентозы [4]. Бенфотиамин увеличивал экспрессию транс-кетотазы и уменьшает экспрессию мРНК альдозоредуктазы и внутриклеточные уровни глюкозы и сорбита [6] в эндотелиальных клетках человека и перичитах крупного рогатого скота при диабете. *In vitro* бенфотиамин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественников человека, одновременно ингибируя апоптоз, индуцированный высокой концентрацией глюкозы в крови [2; 4]. В совокупности эти исследования показывают, что бенфотиамин способствует пост-ишемическому заживлению диабетического повреждения у животных через потенцирование ангиогенеза и ингибирование апоптоза.

Витамин В2 (Рибофлавин)

Рибофлавин представляет собой водорастворимое желтое флуоресцентное соединение. Основная форма рибофлавина является важной частью коферментов флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД). Они функционируют как коферменты для широкого спектра окислительных ферментов и остаются связанными с ферментами в ходе окислительно-восстановительных реакций. Флавины могут действовать в качестве окислителей благодаря своей способности принимать пару атомов водорода. Флавопротеиды демонстрируют широкий диапазон окислительно-восстановительного потенциала и, следовательно, могут играть разнообразную роль в промежуточном метаболизме.

Влияние вит. В2 на процессы ангиогенеза были показаны в исследовании, проведённом на пациентках с раком молочной железы. Ежедневно 84 случайным образом выбранным пациенткам была назначена ежедневная доза рибофлавина вместе с тамоксифеном. Выявлено, что одновременный приём этих препаратов снижает уровень проангиогенных факторов в сыворотке по сравнению с монотерапией тамоксифеном [36].

Исследования фотопродуктов рибофлавина показали снижение фосфорилирования тирозина и специфичной нерецепторной тирозинкиназы, которая играет ключевую роль в прогрессировании опухолевого процесса, предоставляя онкогенные сигналы для выживания клеток, метастазов и ангиогенеза [40]. Таким образом, имеются данные об ингибировании ангиогенеза приёмом вит. В2.

Витамин В6

Витамин В6 относится к набору молекул (витаминов), которые имеют схожую с пиридоксином структуру, обладая формой, аналогичной с пиридоксаль-5'-фосфатом (ПДФ), после употребления которого действует в человеческом организме как основной витамин. Роль

ПДФ в организме человека, в основном, проявляется в качестве кофермента; он необходим в достаточном количестве для обеспечения должного функционирования некоторых ферментов. Ферменты, которым ПДФ помогает функционировать, в большинстве случаев вовлечены в клеточную пролиферацию и регуляцию, в то время как низкий уровень витамина B6 в сыворотке крови коррелирует с некоторыми раковыми состояниями (отклонения, связанные с клеточной пролиферацией и регуляцией).

Исследования показали, что высокая концентрация пиридоксина вызывает полное ингибирование роста микрососудов в концентрациях 500 ммоль / л и проявляет антиангиогенные эффекты зависимым от дозы образом [30]. Дальнейшие исследования показали, что он подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток у человека, ингибируя ДНК полимеразу [30; 29].

Витамин B9 (фолиевая кислота)

Фолиевая кислота (также известная как фолат, витамин M, витамин B9, витамин Bc (или фолиацин), птероил-L-глутаминовая кислота и птероил-L-глутамат), является водорастворимой формой витамина B9. Фолиевая кислота (ФК) состоит из ароматического птеридинового кольца, связанного с пара-аминобензойной кислотой и одним или более остатками глутамата. ФК сама по себе не проявляет биологической активности, её биологическое значение проявляется благодаря тетрагидрофолату и другим производным после её преобразования в печени в дигидрофолиевую кислоту. Витамин B9 играет в организме множество ролей. Тело человека не может синтезировать фолат, поэтому для удовлетворения ежедневных потребностей человеку необходимо принимать ФК с пищей. Человеку фолат необходим для синтеза, репарации и метилирования ДНК, а также в качестве кофактора определённых биологических реакций.

Различные исследования продемонстрировали эффекты анти-ангиогенеза ФК. Её концентрация зависимо уменьшает синтез ДНК и пролиферацию эндотелиальных клеток человека [18; 27]. Дальнейший анализ показал, что ФК увеличивает уровни белка p21, p27 и p53 в этих эндотелиальных клетках. Она увеличивает уровни фосфорилированного Src (p-Src) и комплекса p-Src-FA рецептора в эндотелиальных клетках [20].

Анти-ангиогенную активность ФК можно суммировать на этих стадиях: ФК связывается с фолиевыми рецепторами в эндотелиальных клетках, что активирует сигнальные пути следующих белков: Src/ ERK2 / NF-jB/ p53. Впоследствии этот путь регулирует экспрессию белков p21 и p27 и, наконец, приводит к остановке клеточного цикла в начальных фазах (G0 / G1).

Витамин B12 (Цианкобаламин)

Витамин B12 водорастворимый витамин, в организме (преимущественно в печени) превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкоба-

ламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований (а, следовательно, ДНК и РНК) [21]. При недостаточности витамина в данной реакции его может замещать метилтетрагидрофолиевая кислота, при этом нарушаются фолиевопотребные реакции метаболизма. 5-дезоксиаденозилкобаламин служит кофактором при изомеризации L-метилмалонил-КоЛ в сукцинил-КоА – важной реакции метаболизма углеводов и липидов. Дефицит витамина B12 приводит к нарушению пролиферации быстроделющихся клеток кроветворной ткани и эпителия, а также к нарушению образования миелиновой оболочки нейронов.

Вит. B12 воздействует на ангиогенез опосредовано. Дефицит витамина B12 связан с повышением уровня гомоцистеина [41], а дефицит витамина B12 снижает ремилерование гомоцистеина с помощью фермента метионинсинтазы и повышает уровень гомоцистеина в плазме [10]. Исследования, изучающие гомоцистеин, показали, что он значительно уменьшает количество и жизнеспособность эндотелиальных клеток в присутствии аденозина. Кроме того, он уменьшает эндотелиальную клетку, снижает их миграцию и подавляет образование сосудистых трубок. Комбинация с аденозином снижает уровни мРНК VEGF, VEGFR1, VEGFR2 и аттенуированных уровней белка VEGF, что даёт существенные антиангиогенные свойства [43]. Эти данные демонстрируют, что B12 может действовать как вещество проангиогенеза, уменьшая уровень гомоцистеина в плазме, уменьшая его антиангиогенные эффекты.

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Витамин С, или L-аскорбиновая кислота, или просто аскорбат (анион аскорбиновой кислоты) – жизненно важное питательное вещество для человека и некоторых видов животных. Витамин С относится к числу витаминов, обладающих активностью витамина С у животных, и включает в себя аскорбиновую кислоту и её соли, а также некоторые окисленные формы молекулы, такие как дегидроаскорбиновая кислота. Аскорбат и аскорбиновая кислота естественным образом присутствуют в организме, если одна из форм была введена в клетки, так как эти формы проходят процессы взаимопревращения в зависимости от рН. Витамин С является кофактором как минимум восьми ферментативных реакций, в том числе нескольких реакций синтеза коллагена.

Эксперименты *in vitro* продемонстрировали ингибирование структуры клеток после длительного воздействия на клетки аскорбиновой кислоты. Это вторичный эффект ингибирования образования оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках, которое известно как основной стимул для нового образования кровеносных сосудов [14; 17]. Высокая концентрация вит. С ингибирует продукцию NO, следовательно, ограничивает ангиогенез и новое образование кровеносных сосудов [9]. Пере-

грузка аскорбиновой кислотой влияет на продукцию NO путем изменения окислительно-восстановительного статуса внутри клеток, что приводит к снижению доступности NO путем образования пероксинитрита [31]. Высокая концентрация вит. С увеличивает доступность его радикалов, что, в свою очередь, увеличивает реакции между ними [25]. В конечном итоге, высокая концентрация вит. С ингибирует ангиогенез, воздействуя на начальную фазу миграции клеток и образования сосудистых трубочек.

Исследования на мышах также доказали антиангиогенезное действие вит. С. Эксперименты на мышах, подвергнутых высокой дозе аскорбиновой кислоты после внутрибрюшинного введения саркомы S-180, показали 20% -ное увеличение выживаемости опухолевых клеток [42]. Самая высокая выживаемость наблюдалась в группе, которая получала непрерывную инъекцию до и после инъекции раковых клеток; предполагая, что карциностагический эффект, вызванный высокими концентрациями аскорбиновой кислоты, происходит через ингибирование ангиогенеза [42].

Витамин D (Кальциферол)

Витамин D представляет собой группу жирорастворимых секостероидов, ответственных за повышение кишечной абсорбции кальция и фосфата. В организме человека наиболее важными соединениями этой группы являются витамин D3 (колекальциферол или холекальциферол) и витамин D2 (эргокальциферол). Колекальциферол и эргокальциферол могут поступать в организм с пищей и/или пищевыми добавками. Витамин D также может синтезироваться в организме (в частности, колекальциферол) в коже, из холестерина, при воздействии солнечного света.

В исследовании Chakraborti С.К. показаны антипролиферативные эффекты 1,25D3 (активная форма витамина D) на опухолевые производные эндотелиальных клеток за счёт индукции остановки клеточного цикла и апоптоза. Это доказывает анти-ангиогенные свойства кальциферола [8]. Помимо эндотелиальных клеток, витамин D также влияет на физиологические функции и патологию сосудистых гладкомышечных клеток, включая кальцификацию сосудов [5; 8].

Дальнейшие исследования на опухолевых клетках продемонстрировали, что клетки экспрессируют специфический рецептор витамина D для активной формы гормона кальцитриола [5]. Связывание кальцитриола с рецептором витамина D вызывает конформационное изменение, которое активирует данный рецептор, который димеризуется [22]. Связывание гетеродимеров с элементами витамина D усиливает транскрипцию генов-мишеней, что приводит к изменениям фосфокального метаболизма и регуляции деления клеток, являясь основой для нарушения дифференцировки и гибели клеток [3]. Кальцитриол мешает активации, пролиферации, миграции и эндотелиальных клеток и образованию

микротрубочек из них [1]. Дальнейшие исследования показали, что кальцитриол ингибирует рост опухолевых эндотелиальных клеток в двух опухолевых моделях в наномолярных концентрациях [8; 22].

Исследования связующего белка витамина D показали, что он ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток человека путем ингибирования синтеза ДНК [23].

Витамин E (Токоферол)

Под витамином E подразумевается совокупность восьми молекул, которые разделяются на две категории: токоферолы и токотриенолы. Каждая категория далее делится на альфа, бета, гамма и дельта витаминеры. Витамер альфа-токоферол считается так называемым «главным» витамином, в то время как витаминеры гамма (гамма-токоферол и гамма токотриенол) также часто подвергаются исследованиям за счёт присутствия их в рационе. В совокупности, эти соединения принято называть витамином E.

Эксперименты показали, что токоферол ингибирует как пролиферацию, так и образование трубки из эндотелиальных клеток аорты крупного рогатого скота. Кроме того, эксперименты на дельта-токофероле *in vivo* продемонстрировали торможение нового образования кровеносных сосудов [11].

В исследовании Савицкой М.А. и Онищенко Г.Е. было показано, что сукцинат витамина E обладает выраженными противоопухолевыми свойствами, включая индукцию апоптоза, ингибирование пролиферации, индукцию дифференцировки и, наконец, приводит к ингибированию ангиогенеза [39]. Эти эффекты в основном отмечаются в опухолевых клетках, а не в нормальных клетках и тканях.

Витамин K

Витамин K представлен в различных формах, известных как витаминеры. Формами витамина K являются филлохиноны (витамин K1) и менахиноны (витамин K2). Существуют различные витаминеры класса витамина K2, которые сокращённо называют МК-х.

Исследования *in vivo* на продемонстрировали стимулирующие свойства витамин K-зависимого гликопротеина на процессы антиангиогенеза. Он ингибирует VEGFR2-зависимую васкуляризацию и способность эндотелиальных клеток образовывать капиллярно-подобные сети, а также снижает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, индуцированную VEGF [13]. Кроме того, он ингибирует индуцированное VEGF эндотелиальное VEGFR2-фосфорилирование и активацию митоген-активированной киназы Erk1 / 2 и Akt [32].

Дальнейшие исследования витамина K показали его способность подавлять жизнеспособность андроген-зависимых и андроген-независимых клеток рака предстательной железы через. Кроме того, витамин K3 снижает экспрессию люциферазы под контролем

гипоксия-чувствительного элемента в гипоксических клетках [38] и эффективно блокирует взаимодействие между полноразмерным фактором индукции гипоксии и p300, механизмом, который участвует в реакции на гипоксию [16; 38]. Этот механизм снижает регуляцию экспрессии гена, стимулирующего выработку VEGF, таким образом, работая в качестве фактора анти-ангиогенеза [16; 32].

Таким образом, воздействие витаминов на процессы ангиогенеза носит двойной характер. Витамин А, отличается проангиогенным и антиангиогенным поведением на основе его производных и физиологических параметров; 13-цис-ретиноидная кислота и ациклический ретиноид ингибируют ангиогенез, в то время как транс-ретиноевая кислота оказывает проангиогенные свойства. Витамин В1, действует как проангиогенное вещество. Витамин В2 ингибирует ангиогенез путем уменьшения фосфорилирования тирозина. Витамин В3 действует как проангиогенное вещество через опосредованные ответы. Витамин В6 подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток и ингибирует ДНК-полимеразу, действуя как антиангиогенное вещество. Витамин В9 действует на ангиогенез путем снижения синтеза ДНК и пролиферации эндотелиальных клеток. Витамин В12 является проангиогенным витамином путем индукции образования NO и снижения уровня гомоцистеина в плазме. Витамин С проявляет антиангиогенные свойства путем ингибирования образования NO. Витамин D действует как антиангиогенное вещество посредством индукции клеточного цикла и апоптоза сосудистых и опухолевых клеток. Витамин Е действует как антиангиогенное вещество, ингибируя как пролиферацию, так и образование трубочек из эндотелиальных клеток. Витамин К действует как антиангиогенное вещество через К-зависимый гликопротеин, ингибируя VEGF-R2-зависимую васкуляризацию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ali, M.M., Vaidya, V. Vitamin D and cancer // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2007. No. 3. P. 225–230.
- Atta-ur-Rahman, F.M., Iqbal, C. Anti-Angiogenesis Drug Discovery and Development. 2014.
- Audo, I., Darjatmoko, S.R., Schlamp, C.L., Lokken, J.M., Lindstrom, M.J., Albert, D.M., and Nickells, R.W. Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003. No. 44. P. 4192–4199.
- Babaei-Jadidi, R., Karachalias, N., Ahmed, N., Battah, S., and Thornalley, P.J. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. No. 8. P. 2110–20.
- Bernardi, R.J., Johnson, C.S., Modzelewski, R.A., and Trump, D.L. Anti-proliferative effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. // *Endocrinology* 2002. Vol. 143. No. 7. P. 2508–14.
- Berrone, E., Beltramo, E., Solimine, C., Ape, A.U., and Porta, M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J Biol Chem*. 2006. Vol. 281. No. 14. P. 9307–13.
- Carmeliet, P. Angiogenesis in health and disease // *Nature Medicine*. 2003. No. 9. P. 653–660.
- Chakraborti, C.K. Vitamin D as a promising anticancer agent // *Indian J Pharmacol*. 2011. Vol. 43. No. 2. P. 113–20.
- Conejo-Garcia, J.R., Benencia, F., Courreges, M.C., Kang, E., Mohamed-Hadley, A., Buckanovich, R.J., Holtz, D.O., Jenkins, A., Na H., Zhang, L., et al. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a beta-defensin contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A // *Nat Med*. 2004. Vol. 10. No. 9. P. 950–8.
- de Jager, C.A. Critical levels of brain atrophy associated with homocysteine and cognitive decline // *Neurobiol Aging*. 2014. Vol. 35. No. Suppl 2. P. 35–9.
- De Silva, L., Chuah, L.H., Meganathan, P., and Fu, J.Y. Tocotrienol and cancer metastasis // *BioFactors*. 2016. No. 42. P. 149–162.
- Folkman, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // *Seminars in Oncology*. 2002. No. 29. P. 15–18.
- Fraineau, S., Monvoisin, A., Clarhaut, J., Talbot, J., Simonneau, C., Kanthou, C., and Benzakour, O. The vitamin K-dependent anticoagulant factor, protein S, inhibits multiple VEGF-A-induced angiogenesis events in a Mer- and SHP2- dependent manner // *Blood*. 2012. No. 120. P. 5073–5083.
- Gallo, O.M.E., Morbidelli, L., Franchi, A., Fini-Storchi, I., Vergari, W.A., and Ziche, M. Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer // *J Natl Cancer Inst*. 1998. Vol. 90. No. 8. P. 587–96.
- Gargett, C.E., Rogers, P.A. Human endometrial angiogenesis // *Reproduction*. 2001. No. 121. P. 181–186.
- Gigante, A., Bruge, F., Cecconi, S., Manzotti, S., Littarru, G.P., and Tiano, L. Vitamin MK-7 enhances vitamin D3-induced osteogenesis in hMSCs: Modulation of key effectors in mineralization and vascularization. // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2015. No. 9. P. 691–701.
- Gratton, J.P., Lin, M.I., Yu, J., Weiss, E.D., Jiang, Z.L., Fairchild, T.A., Iwakiri, Y., Groszmann, R., Claffey, K.P., Cheng, Y.C., and Sessa, W.C. Selective inhibition of tumor microvascular permeability by cavitratin blocks tumor progression in mice // *Cancer Cell*. 2003. Vol. 4. No. 1. P. 31–9.
- Guariento, A.H., Furtado, K.S., de Conti, A., Campos, A., Purgatto, E., Carrilho, J., Shinohara, E.M., Tryndyak, V., Han, T., Fuscoe, J.C., et al. Transcriptional responses provide a new mechanistic basis for the chemopreventive effects of folic acid and tributyrin in rat liver carcinogenesis. // *International Journal of Cancer*. 2014. No. 135. P. 7–18.
- Hoffmann, S., Rockenstein, A., Ramaswamy, A., Celik, I., Wunderlich, A., Lingelbach, S., Hofbauer, L.C., and Zielke, A. Retinoic acid inhibits angiogenesis and tumor growth of thyroid cancer cells // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007. Vol. 264. No. 1. P. 74–81.
- Huo, Y.N., Yeh, S.D., and Lee, W.S. Effects of androgen on the folic acid-induced inhibitions of endothelial cell proliferation and migration. // *The FASEB Journal*. 2015. No. 29.
- James, S.J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D.W., and Neubrander, J.A. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism // *Am J Clin Nutr*. 2004. Vol. 80. No. 6. P. 1611–7.
- Kalkunte, S., Brard, L., Granai, C.O., and Swamy, N. Inhibition of angiogenesis by vitamin D-binding protein: Characterization of anti-endothelial activity of DBP-maf // *Angiogenesis*. 2005. No. 8. P. 349–360.
- Kisker, O., Onizuka, S., Becker, C.M., Fannon, M., Flynn, E., D'Amato, R., Zetter, B., Folkman, J., Ray, R., Swamy, N., and Pirie-Shepherd, S. Vitamin D binding protein-macrophage activating factor (DBP-maf) inhibits angiogenesis and tumor growth in mice // *Neoplasia*. 2003. Vol. 5. No. 1. P. 32–40.
- Komi, Y., Sogabe, Y., Ishibashi, N., Sato, Y., Moriwaki, H., Shimokado, K., and Kojima, S. Acyclic retinoid inhibits angiogenesis by suppressing the MAPK pathway // *Lab Invest*. 2010. Vol. 90. No. 1. P. 52–60.
- Kytzia, A., Korth, H.G., Sustmann, R., de Groot, H., and Kirsch, M. On the mechanism of the ascorbic acid-induced release of nitric oxide from N-nitrosated tryptophan derivatives: scavenging of NO by ascorbyl radicals // *Chemistry*. 2006. Vol. 12. No. 34. P. 8786–97.
- Li, W.W., Li, V.W., Hutnik, M., and Chiou, A.S. Tumor angiogenesis as a target for dietary cancer prevention. // *Journal of Oncology*. 2012. No. 2012. P. 23.
- Lin, S.Y., Lee, W.R., Su, Y.F., Hsu, S.P., Lin, H.C., Ho, P.Y., Hou, T.C., Chou, Y.P., Kuo, C.T., and Lee, W.S. Folic acid inhibits endothelial cell proliferation through activating the cSrc/ERK 2/NFkappaB/p53 pathway mediated by folic acid receptor. // *Angiogenesis*. 2012. Vol. 15. No. 4. P. 671–6.
- Loew, D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1996. No. 34. P. 47–50.

29. Matsubara, K., Matsumoto, H., Mizushima, Y., Lee, J.S., and Kato, N. Inhibitory effect of pyridoxal 5'-phosphate on endothelial cell proliferation, replicative DNA polymerase and DNA topoisomerase. // *Int J Mol Med*. 2003. Vol. 12. No. 1. P. 51-5.
30. Matsubara, K., Mori, M., Matsuura, Y., and Kato, N. Pyridoxal 5'-phosphate and pyridoxal inhibit angiogenesis in serum-free rat aortic ring assay // *Int J Mol Med*. 2001. Vol. 8. No. 5. P. 505-8.
31. Mikirova, N.A., Ichim, T.E., and Riordan, N.H. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid // *J Transl Med*. 2008. No. 6. P. 50.
32. Na, Y.R., Han, K.C., Park, H., and Yang, E.G. Menadione and ethacrynic acid inhibit the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway by disrupting HIF-1alpha interaction with p300 // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. No. 434. P. 879-884.
33. Nussenbaum, F., Herman, I.M. Tumor angiogenesis: Insights and innovations // *Journal of Oncology*. No. 2010.
34. Pierce, R.A., Joyce, B., Officer, S., Heintz, C., Moore, C., McCurnin, D., Johnston, C., and Maniscalco, W. Retinoids increase lung elastin expression but fail to alter morphology or angiogenesis genes in premature ventilated baboons // *Pediatr Res*. 2007. Vol. 61. No. 6. P. 703-9.
35. Pourjafar, M., Saidijam, M., Mansouri, K., Ghasemibasis, H., Karimi Dermani, F., and Najafi, R. All-trans retinoic acid preconditioning enhances proliferation, angiogenesis and migration of mesenchymal stem cell *in vitro* and enhances wound repair *in vivo* // *Cell Prolif*. 2017. Vol. 50. No. 1.
36. Premkumar, V.G., Yuvaraj, S., Sathish, S., Shanthi, P., and Sachdanandam, P. Anti-angiogenic potential of CoenzymeQ10, riboflavin and niacin in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy. // *Vascular Pharmacology*. 2008. No. 48. P. 191-201.
37. Saghiri, M.A., Asatourian, A., Orangi, J., Sorenson, C.M., and Sheibani, N. Functional role of inorganic trace elements in angiogenesis – Part I: N, Fe, Se, P, Au, and Ca // *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2015. No. 96. P. 129-142.
38. Saito, A., Sugawara, A., Uruno, A., Kudo, M., Kagechika, H., Sato, Y., Owada, Y., Kondo, H., Sato, M., Kurabayashi, M., et al. All-trans retinoic acid induces *in vitro* angiogenesis via retinoic acid receptor: possible involvement of paracrine effects of endogenous vascular endothelial growth factor signaling // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148. No. 3. P. 1412-23.
39. Samykutty, A., Shetty, A.V., Dakshinamoorthy, G., Kalyanasundaram, R., Zheng, G., Chen, A., Bosland, M.C., Kajdacsy-Balla, A., and Gnanasekar, M. Vitamin K2, a naturally occurring menaquinone, exerts therapeutic effects on both hormone-dependent and hormone-independent prostate cancer cells. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. No. 15.
40. Savitskaya, M.A., Onischenko, G.E. Alpha-tocopheryl succinate affects malignant cell viability, proliferation, and differentiation. // *Biochemistry (Mosc)*. 2016. Vol. 81. No. 8. P. 806-18.
41. Sen, B., Johnson, F.M. Regulation of SRC family kinases in human cancers. // *Journal of Signal Transduction*. 2011. No. 1.
42. Yajnik, C.S., Deshpande, S.S., Lubree, H.G., Naik, S.S., Bhat, D.S., Uradey, B.S., Deshpande, J.A., Rege, S.S., Refsum, H., and Yudkin, J.S. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in rural and urban Indians // *J Assoc Physicians India*. 2006. No. 54. P. 775-82.
43. Yeom, C.H., Lee, G., Park, J.H., Yu, J., Park, S., Yi, S.Y., Lee, H.R., Hong, Y.S., Yang, J., and Lee, S. High dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis. // *J Transl Med*. 2009. No. 7. P. 70.
44. Zhang, Q., Li, Q., Chen, Y., Huang, X., Yang, I.H., Cao, L., Wu, W.K., and Tan, H.M. Homocysteine-impaired angiogenesis is associated with VEGF/VEGFR inhibition // *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012. No. 4. P. 2525-35.