

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА АНГИОГЕНИНА

Г. С. Комолова, И. И. Ионова¹

Обзор посвящен анализу новых литературных данных о биологических функциях ангиогенина в связи с возможностью использования его в качестве активной основы лечебных средств.

Ключевые слова: ангиогенин, терапевтический ангиогенез, ишемия, остеогенез, амиотрофический летальный склероз, иммуномодуляция

Одним из современных направлений в лечении болезней, обусловленных недостаточным кровоснабжением в тканях, является терапевтический ангиогенез (ТАНГ), в основе которого лежит применение активных индукторов роста кровеносных сосудов в качестве лечебных средств. В 1985 г. Б. Вели с сотрудниками (США) обнаружили в культуре раковых клеток новый белок, обладающий более сильным ангиогенным действием, чем другие известные природные ангиогенетики [22]. В настоящее время в изучении структуры и в значительной мере функции ангиогенина в организме млекопитающих достигнуты большие успехи, позволяющие рассматривать прикладные аспекты его применения в медицинской практике.

Ангиогенин — полифункциональный белок, играющий существенную роль в механизмах поддержания гомеостаза животного организма. И хотя он принимает участие в ангиогенезе опухолей, это его свойство не является специфичным. Он синтезируется нормальными клетками организма, присутствует в крови и молоке. Тот факт, что он активно синтезируется в стрессовых ситуациях клетками печени, также как другие белки острой фазы, позволяет рассматривать его в качестве защитного фактора организма.

В связи с существованием зависимости уровня ангиогенина в крови от физиологических и патологических состояний организма развивается диагностическое направление практического приложения результатов исследования ангиогенина. Вместе с тем накопилось немало сведений о положительном влиянии ангиогенина при лечении ряда патологических состояний, что намечает реальные перспективы использования его в терапевтической практике. Однако обобщенная информация по этому вопросу практически отсутствует.

Цель настоящего обзора — привлечь внимание исследователей к этому вопросу.

Ангиогенин — индуктор ангиогенеза

В формировании кровеносной системы участвуют васкулогенез — дифференцировка ангиобластов в кровяных островках эмбрионов и ангиогенез — процесс развития кровеносных сосудов, включающий пролиферацию, инвазию, миграцию клеток в первичных васкулярных структурах. В норме кратковременный и строго контролируемый ангиогенез отмечается в репродуктивном цик-

ле, в процессах роста эмбриональных и постнатальных тканей, регенерации поврежденных тканей, воспалении. В организме он может быть индуцирован факторами прямого (фактор роста эндотелия сосудов, плацентарный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, щелочной и кислый фактор роста фибробластов, ангиогенин и др.) и непрямого действия (трансформирующий фактор роста- β , фактор роста некроза опухолей- α , интерлейкин-6 и др.).

Ангиогенин является одним из самых сильных ангиогенных факторов прямого действия. Как следует из обзоров [26, 42] и новых оригинальных работ в настоящее время в понимании механизма его ангиогенной функции достигнуты существенные успехи. Основными мишенями действия ангиогенина являются эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, фибробласты. Ангиогенетик участвует на всех этапах сложного многоэтапного процесса ангиогенеза, включая клеточную миграцию, инвазию, пролиферацию и формирование капилляров.

Основная молекулярная форма ангиогенина человека представлена одноцепочечным полипептидом из 123 аминокислотных остатков (молекулярная масса ~ 14,5 кДа). По первичной структуре ангиогенный белок на 33 % идентичен рибонуклеазе А (РНКаза 1), однако, белки значительно отличаются по третичной структуре, чем в значительной мере, вероятно, обусловлены их функциональные различия.

В основе механизма индуцирования ангиогенином неоваскуляризации лежит ряд процессов, включая рибонуклеазную активность, связывание с клеточными рецепторами, деградацию базальной мембраны, сигнальную трансдукцию, ядерную транслокацию.

Ангиогенин (РНКаза 5) проявляет уникальную рибонуклеазную активность. Так же как РНКаза 1, расщепляет фосфодиэфирную связь в РНК, однако активность его относительно стандартных для панкреатических РНКаз субстратов в $10^4 - 10^6$ раз ниже. Ангиогенин — редкощепляющая РНКаза. Посредством гидролиза он расщепляет 18S рРНК и 28S рРНК до фрагментов из 100 – 500 нуклеотидов. Рибонуклеазная активность — необходимое условие для проявления белком ангиогенной функции. Мутации критических для его ферментативной активности аминокислот приводят к потере ангиогенной активности.

Другим важным фактором в механизме индукции ангиогенеза является наличие в клетке-мишени рецепторов к ангиогенину. Идентифицированы и достаточно полно

¹ Лаборатория молекулярной инженерии (зав. — В. И. Тишков) Института биохимии им. А. Н. Баха РАН, Москва, 119071, Ленинский просп., 33

изучены ангиогенин-связывающий белок с молекулярной массой 170 кДа и α -актин. Недавно в Хеля-клетках найден и охарактеризован новый ангиогенин-связывающий белок — фоллостатин, участвующий в индуцировании ангиогенином ангиогенеза [25].

Есть основание полагать, что локализованный на клеточной мембране актин принимает непосредственное участие в механизме стимуляции ангиогенином деградации базальной мембраны, а рецептор 170 кДа, расположенный на поверхности мембраны, вероятно, участвует в механизме индукции ангиогенином сигнальной трансдукции в клетках-мишенях и через посредство активации киназ [30]. Для индукции ангиогенином ангиогенеза в тканях животных также необходима его транслокация в ядро клетки-мишени [31, 43, 46, 47]. Проникая в ядро, ангиогенин аккумулируется в ядрышке, связывается с ДНК, активируя транскрипцию рРНК. Ингибирование ядерной транслокации, индуцированной ангиогенином, или мутагенез ответственных за локализацию аминокислотных последовательностей в молекуле ангиогенина снимает его ангиогенную активность. Ядерная транслокация ангиогенина играет важную роль в механизмах индуцирования им пролиферации эндотелиальных клеток [31, 43]. Ангиогенин также необходим для ангиогенеза, индуцированного другими ангиогенными факторами.

Разработанные в последние годы чувствительные методы идентификации и количественного определения ангиогенина в биологических жидкостях позволили получить обширную информацию об участии ангиогенина в механизмах ангиогенеза в норме и при патологии у людей и животных. В норме в плазме циркулирующей крови человека содержание ангиогенина составляет 250–360 мг/л. Индивидуальные различия зависят от пола, массы тела, генетических факторов [35] и в значительной степени от функциональной активности репродуктивной системы организма (менструального цикла, беременности) [36]. При различных патологиях, связанных с нарушениями ангиогенеза, изменяется уровень ангиогенетиков в плазме циркулирующей крови и тканях, в том числе и ангиогенина [42]. На этом основана диагностика болезней, включая установление ранней стадии, динамику и эффективность лечения. Нарушения в ангиогенезе в животных тканях лежат в основе двух типов патологии: связанных с недостатком кровоснабжения и, наоборот, с его избытком. К первому типу следует отнести кожные болезни различного генеза, нарушения хрящевой ткани коленных суставов, костные переломы, инфаркт миокарда, критическую ишемию нижних конечностей и других органов, инсульты, послеоперационные состояния. Второй тип представлен злокачественными опухолями, диабетическими нарушениями в организме, ревматоидным и воспалительными артритом и др. Ангиогенин, как ключевой ангиогенный фактор, является идеальной мишенью для анти-ангиогенезной терапии [23].

Остановимся на перспективе использования ангиогенина в медицинской практике в качестве индуктора ангиогенеза при патологиях, связанных с недостатком кровоснабжения в тканях. Одним из современных методов ле-

чения является “терапевтический ангиогенез”, в основе которого лежит направленная на индукцию развития дополнительной сети сосудов стимуляция ангиогенеза в местах повреждения или введения в них экзогенных факторов ангиогенеза. Прямое положительное влияние ангиогенина установлено в отношении хрящевой и костной ткани животных [2, 12, 33]. За счет индуцирования неоваскуляризации отмечена стимуляция в поврежденных тканях репаративных процессов. Ангиогенин является также ингибитором остеокластной костной резорбции [33], что также способствует восстановлению ткани.

В настоящее время накоплено достаточно данных, как в медико-биологических, так и клинических исследованиях о регенерирующих эффектах ангиогенина при кожных болезнях, включая ожоги, обморожения, трофические язвы [13]. Отмечается стимуляция регенеративных процессов, активация эпителизации, стимуляция местного иммунитета и как результат — ускорение заживления. Положительное влияние ангиогенина получено при лечении гнойных ран и язвенно-эрозивных образований в желудочно-кишечном тракте [1, 15]. Заметная перспектива использования ангиогенина в терапевтических целях отмечена в отношении послеоперационных ран [4, 6, 7]. Как показано в экспериментах на крысах, при резекции печени в послеоперационный период вводимый в рану в составе геля рекомбинантный ангиогенин способствует регенеративным процессам в паренхиме органа. Отмечено восстановление структуры регионарного лимфатического узла [6], что свидетельствует об усилении дренажно-детоксикационной функции. Во всех экспериментах с моделированием хирургических ран авторы отмечают стимуляцию ангиогенином репаративных процессов на фоне активации образования микрососудов в области формирования рубца раны.

Терапия с использованием ангиогенина может сделать прорыв в лечении ишемических поражений миокарда и мышц нижних конечностей. Метод терапевтического ангиогенеза с применением ангиогенных факторов для лечения, например, критической ишемии конечностей, считается безопасным и доступным. В последнее время приоритетным направлением в терапии с использованием ангиогенина является внедрение метода генотерапии, суть которого — применение генно-инженерных конструкций с вставкой гена белка с терапевтическим действием. Сконструированы рекомбинантные плазмиды, несущие ген ангиогенина, которые работают в эукариотических организмах, активируя локально ангиогенез [3, 5, 8, 10, 21, 44].

Есть основание считать, что ангиогенин имеет значимую перспективу в лечении ишемической болезни сердца [28, 32, 38, 39, 48]. При инъекции крысам с моделированным инфарктом миокарда внутрь его плазмиды с вставкой гена наблюдали в ишемизированной ткани повышение васкуляризации и как следствие восстановление сердечной функции [32].

В настоящее время появляется все больше фактов о новых свойствах ангиогенинов, которые могут найти применение в медицинской практике.

Антимикробная функция

Не связанным с индукцией ангиогенеза является антимикробное действие ангиогенина. В работе [18] установлено, что выделенный из коровьего молока ангиогенин обладает бактериостатическим действием относительно кишечной палочки (*E.coli*, штамм В-125). Эффект проявляется уже в физиологических концентрациях, в частности, при концентрации 12,5 мкг/см³, соответствующей содержанию активного белка в молозиве коров голштино-фризской породы. При концентрации ангиогенина 50 мкг/см³ через 24 ч культивирования рост бактерий снижался более чем на два порядка, а при 100 мкг/см³ практически полностью подавлялся. Плацентарный ингибитор рибонуклеазы в концентрациях, ингибирующих ферментативную активность ангиогенина, снимал бактериостатический эффект, что указывает на роль рибонуклеазной активности в механизме антимикробного действия ангиогенина.

Результаты этих исследований дают основание рассматривать кишечную палочку в качестве чувствительного теста при отборе ингибиторов индуцируемого ангиогенином ангиогенеза, что, в частности, подтверждено результатами работы [39].

Показано, что мышинный, синтезируемый клетками кишечника ангиогенин, циркулирующий в крови мышей ангиогенин 4, а также ангиогенин 1 человека способны ингибировать патогенные бактерии и грибы [24, 27].

Однако большинство исследуемых патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, чувствительных к ангиогенину 4 мыши, были стабильны в отношении ангиогенина 1 мыши и ангиогенина 1 человека. Вместе с тем к этим ангиогенным белкам оказался чувствительным патогенный гриб *Candida albicans*, вызывающий инфекцию у человека.

Эти данные опровергаются в работе [20], где эксперименты проводили в аналогичных условиях. Антимикробное действие ангиогенина на культуры *Candida albicans* и *Streptococcus pneumoniae* имело место только при низкой концентрации, причем эффект оказался ниже, чем при той же концентрации бычьего сывороточного альбумина. На основании этого факта авторы сделали заключение о неспецифическом действии на микроорганизмы ангиогенина 1.

Пока недостаточно сведений о влиянии ангиогенинов на вирусы, вызывающие болезни человека и животных. Имеются данные о влиянии бычьего ангиогенина на обратную транскриптазу вируса иммунодефицита [34]. Концентрация ангиогенного белка, соответствующая пятидесятипроцентному ингибированию фермента, составляет меньше 290 мкМ. С учетом того, что обратная транскриптаза является критическим звеном в репликации вируса, просматривается перспектива введения бычьего ангиогенина в арсенал терапевтических средств против СПИДа человека.

Несомненно, что антимикробное действие ангиогенинов зависит от ряда факторов: молекулярного типа представителя семейства ангиогенинов, дозы и экспозиции действия, состава среды, в которой суспендированы микроорганизмы, видовой специфичности микроорганизма. Скорее всего, в вопросе об антимикробной функции ан-

гиогенинов пока рано ставить точку. Необходимы дополнительные исследования, учитывающие все перечисленные факторы, а также специфичность эффектов ангиогенных белков.

Ингибирование дегрануляции полиморфоядерных лейкоцитов

Полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) играют важную роль в поддержании гомеостаза организма, являясь одним из значимых составляющих системы неспецифического иммунитета. Это фагоцитирующие, уничтожающие микроорганизмы клетки, гранулы которых содержат биологически активные белки, такие как миелопероксидаза, лактоферрин, лизоцим, кислые гидролазы, белок, связывающий витамин В₁₂. Дегрануляция ПМЯЛ может быть причиной целого ряда нарушений в организме человека.

Установлено, что ангиогенин ингибирует высвобождение из ПМЯЛ нейтрофильного лактоферрина [37]. При терапевтическом диализе, сопровождающимся снижением ангиогенина в плазме пациентов, повышалось высвобождение из полиморфоядерных лейкоцитов лактоферрина.

Так как антидегрануляционный эффект ангиогенина достаточно сильно выражен уже при физиологических дозах, намечается перспектива использования его для лечения болезней, связанных с нарушением дегрануляции лейкоцитов.

Влияние на цитокиновое звено иммунитета

В литературе достаточно сведений, позволяющих отнести ангиогенин к факторам, участвующим в механизме регуляции иммунитета в животном организме. Одним из проявлений иммунной функции следует считать влияние ангиогенина на цитокиновое звено иммунитета, что может свидетельствовать об участии этого белка в механизме воспаления. Выделенный из коровьего молока ангиогенин индуцирует синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкинов и фактора некроза опухолей [19]. Эффект зависит от концентрации индуктора и времени его контакта с культивируемыми клетками, проявляясь в постконтактный период в условиях замены культуральной среды на свежую, не содержащую ангиогенина.

Об участии ангиогенина в воспалительных процессах *in vivo* свидетельствует повышение его уровня в крови при острых и хронических артритах [42].

Влияние на кристаллическую структуру сыворотки крови человека

Ангиогенин способен восстанавливать кристаллическую структуру крови, нарушенную при патологии.

Поляризационно-оптическое изучение биопрепаратов в скрещенных поляризаторах способно выявлять анизотропные структуры, среди которых появление атипичных патологических форм свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях сложнбелкового состава. В случае тяжелых патологий, таких, например, как тяжелое течение гормонозависимой бронхиальной астмы, в сыворотке крови отмечено значительное количество атипичных анизотропных морфотипов в виде крупных “веерных форм”, что отражает наличие значительных конформационных изменений белковых компонентов. Введение

в сыворотку *in vitro* бычьего ангиогенина до конечной концентрации 8 мкг/мл приводило к значительному снижению количества патологических конформационных нарушений в белковом спектре биосреды [14].

Положительное влияние бычьего ангиогенина выявлено также и *in vivo* по морфологическим показателям тканевого экссудата из очага локального асептического воспаления.

Восстанавливающее влияние ангиогенина на структуру белковых комплексов биологических жидкостей может отражать участие его в механизмах поддержания гомеостаза организма при патологиях.

Участие в механизмах защиты нервных клеток

Ряд работ свидетельствует об участии ангиогенина в нервных процессах [29, 40, 41, 45]. У больных с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) были найдены мутации в генах, ответственных за синтез ангиогенина [29]. В сигнальном пептидном районе обнаружены три мутации в кодирующей последовательности и одна в нетранслируемом районе. Защита от гипоксического воздействия нейтронов в случае мутации в генах отсутствовала, что свидетельствует об очевидной связи между патогенезом БАС и нарушениями в гене ангиогенина, экспрессируемого гипоксией. Таким образом, недостаточный синтез ангиогенина в нервных клетках следует рассматривать как фактор риска развития БАС. Учитывая значимую роль ангиогенина в патогенезе БАС, очевидно, что целесообразно в качестве лечебного средства рассматривать ангиогенин или его активные фрагменты.

Терапевтические средства на основе ангиогенина

Полифункциональность ангиогенина позволяет рассматривать его в качестве активной основы препаратов широкого спектра терапевтического назначения. Прежде всего, это касается болезней, связанных с нарушением кровообращения в тканях: ишемическая болезнь сердца, инсульты, патология костной и хрящевой ткани, кожные болезни различного генеза и др. С лечебной целью активация ангиогенеза ангиогенином в тканях животного организма может осуществляться либо путем стимуляции его синтеза, либо путем введения экзогенного препарата в место локализации повреждения. Лекарственные формы ангиогенина могут быть представлены в виде растворов, мазей, импрегнированных белком медленно растворяющихся гранул или пленок из биологически нейтральных полимеров, способных медленно его высвобождать. На основе рекомбинантного ангиогенина человека новосибирскими исследователями разработан препарат, названный “ангиосиб” [13]. Гель нетоксичен, но обладает высокой, по данным исследователей, эффективностью. Показаниями к применению являются: заболевания кожи различной этиологии (обморожения, порезы, трещины, пролежни, рубцы хирургических ран), заболевания, связанные с нарушениями кровоснабжения, трофические язвы, варикозное расширение вен.

Разрабатываемые на основе генно-инженерных конструкций с вставкой гена ангиогенина методы генотерапии Российским научным центром хирургии РАМН и Институтом молекулярной генетики РАН имеют несомненную перспективу в лечении критической ишемии конечностей

и ишемической болезни сердца. В экспериментах с больными в результате инъекций в мышцы плазмид были достигнуты значительные терапевтические эффекты, заключающиеся в восстановлении кровоснабжения в ишемизированных тканях за счет индуцированной ангиогенином капилляризации [8 – 11]. Терапевтическим действием способен обладать и ангиогенин, выделенный из коровьего молока. Медико-биологическими исследованиями группы ученых (ИНБИ РАН, МГУПБ, МОНИКИ) было установлено, что бычий ангиогенин способен проявлять терапевтическое действие при язвах ЖКТ, ранах, костных переломах [12, 15].

Просматривается перспектива создания на основе ангиогенина из молока БАД-парафармацевтиков лечебного и профилактического назначения. Присутствие в молоке ангиогенина в концентрациях, значительно больших, чем в других биологических жидкостях, скорее всего не случайно и, вероятно, связано с его участием в механизмах передачи пассивного иммунитета от матери потомству.

Методом иммуноферментного анализа установлено, что вводимый мышам внутрь ангиогенин из коровьего молока обнаруживается в крови. Его проникновение в кровь из ЖКТ зависит от возраста животных и наиболее выражено у детенышей [16].

Таким образом, новые данные о физиологических свойствах ангиогенина подтверждают представление его значимой роли в механизмах поддержания гомеостаза животного организма и указывают пути использования этого полифункционального белка в медицинской практике не только в диагностике, но и как биологически активной основы в лечебных препаратах широкого спектра действия.

Фармакокинетические исследования показывают сравнительно высокую скорость оборота ангиогенина в организме. Введенный в кровь мышам бычий ангиогенин быстро распределяется по органам, проявляя особенности, как в отношении всасывания, так и удержания его тканями [17]. Максимальное удержание ангиогенина отмечено в тимусе, что должно способствовать более длительному контакту с предшественниками тимус-зависимых иммунокомпетентных клеток, значимых в реализации специфических защитных механизмов организма. Наоборот, для головного мозга характерна высокая степень элиминации ангиогенина. Константа элиминации в этом случае приблизительно в 2 раза превышает константу всасывания.

Анализ фармакокинетических данных, несомненно, указывает на необходимость при разработке рецептур лечебных или профилактических средств на основе ангиогенина учитывать особенности распределения и скорости его обмена в различных органах животного организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. К. Апсаров, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Новосибирск — Бишкек (2003).
2. А. А. Бейсембаев, А. С. Ибраимов, А. К. Бабышев, *Научные труды Новосибирского мед. ин-та*, Новосибирск (2002), сс. 168 – 170.

3. Л. В. Верховская, Г. Ф. Шереметьева, А. Г. Гавриленко, В. З. Тарантулл, *Молек. генетика, микробиол. и вирусол.*, № 4, 38 – 40 (2004).
4. В. А. Головнев, А. А. Бейсембаев, Э. Х. Акрамов, *Морфология*, **128**(4), 98 – 100 (2005).
5. А. Н. Дударев, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Новосибирск (2003).
6. А. С. Ибрагимов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Новосибирск — Фрунзе (2002).
7. Д. В. Казенов, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Новосибирск (2006).
8. Б. А. Константинов, Н. П. Бочков, А. В. Гавриленко, Д. А. Воронов, *Ангиология и сосудистая хирургия*, **9**(3), 14 – 18 (2003).
9. Б. А. Константинов, А. В. Гавриленко, Д. А. Воронов, Г. Ф. Шереметьева, *Анналы: ежегодное научное издание: Российский научный центр хирургии РАМН, Москва*, № 13, 71 – 75 (2004).
10. Б. А. Константинов, Н. П. Бочков, А. В. Гавриленко и др., *Анналы хирургии*, № 3, 23 – 26 (2005).
11. Б. А. Константинов, Н. П. Бочков, А. В. Гавриленко и др., *Медицинская генетика: ежемесячный научно-практический журнал*, **4**(7), 327 – 331 (2005).
12. А. Е. Машков, Г. В. Плаксина, Д. А. Пыхтеев и др., Патент Россия, 02295969 (12007327) (2007).
13. Н. П. Мертвцов, Ю. Л. Рамазанов, А. П. Репков и др., *Газовые биореакторы “Биок”. Использование в современной биотехнологии*, Наука, Новосибирск (2002).
14. Г. В. Плаксина, Г. С. Комолова, А. Е. Машков и др., *Бюл. экпер. биол.*, **136**(10), 406 – 409 (2003).
15. И. А. Рогов, А. М. Шалыгина, Н. А. Тихомирова и др., Патент Россия 2197263. М (2003).
16. Ю. Л. Рустамьян, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Москва (2005).
17. Ю. Л. Рустамьян, Т. В. Федорова, Г. С. Комолова, *Бюл. экпер. биол.*, **42**(10), 447 – 450 (2006).
18. Н. А. Тихомирова, А. М. Шалыгина, В. И. Ганина и др., *Иммунология*, **23**(2), 105 – 106 (2002).
19. О. Н. Щеловитова, Е. В. Максянина, И. И. Ионова, Г. С. Комолова, *Бюл. экпер. биол.*, **135**(2), 182 – 189 (2003).
20. S. V. Avdeeva, M. U. Chernukha, L. A. Shaginyan, B. Z. Tarantul, et al., *Current Microbiology*, **53**(6), 477 – 478 (2006).
21. Y. H. Cho, H. Park, E. S. Cho, et al., *Exp. Mol. Med.*, **39**(3), 412 – 418 (2007).
22. J. F. Fett, D. J. Strydom, R. R. Lobb, and E. M. Alderman, *Biochemistry*, **24**(20), 5480 – 5486 (1985).
23. J. Folkman, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **6**(6), 273 – 286, (2007).
24. T. Ganz, *Nat. Immunol.*, **4**(3), 213 – 214 (2003).
25. X. Gao, H. Hu, J. Zhu, and Z. Xu., *FEBS Lett.*, **581**(28), 5505 – 5510 (2007).
26. X. Gao and Z. Xu, *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, **40**(8), 619 – 624 (2008).
27. L. V. Hooper, T. S. Stappenbeck, Ch. V. Hong, and J. I. Gordon, *Nature Immunology*, **4**(3), 269 – 273 (2003).
28. S. D. Huang, E. L. Lu, X. Y. Xu, and X. H. Liu, *J. Thorac Cardiovasc Surg*, **132**(6), 1329 – 1338, (2006).
29. D. Kieren, J. Sebastia, M. J. Greenway, M. A. King, et al., *J. Neurosci.*, **28**(52), 14056 – 14061 (2008).
30. H. M. Kim, D. K. Kang, H. V. Kim, et al., *Biochem. Biophys Res Commun.*, **352**(2), 509 – 513 (2006).
31. K. Kishimoto, S. Liu, T. Tsuji, K. A. Olson, and G. F. Hu, *Oncogene*, **24**(3), 445 – 456 (2005).
32. X. H. Liu, C. G. Bai, Z. Y. Xu, et al., *Microvasc.*, **76**(1), 23 – 30 (2008).
33. Y. Morita, H. Matsuyama, A. Serizawa, et al., *Bone*, **42**(2), 380 – 387 (2008).
34. T. B. Ng, T. L. Lam, T. K. Au, et al., *Life Sci.*, **69**(19), 2217 – 2223 (2001).
35. Ia Pantsulaia, S. Trofimov, E. Kobuliansky, and G. Livshits, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **64**(3), 271 – 279 (2006).
36. G. Rajashekhar, A. Loganath, A. C. Roy, et al., *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.*, **106**(2), 160 – 164 (2003).
37. S. Schmaldienst, A. Oberpichler, H. Tschesche, and W. H. Horl, *Kidney Blood Presss. Res*, **26**(2), 107 – 112 (2003).
38. J. Siebert and M. Reiwer-Gostomska, *Kardiol. Pol.*, **64**(8), 899 – 900 (2006).
39. B. D. Smith, R. T. Raines, *Protein Eng. Des. Sel.*, **21**(5), 1289 – 1294 (2008).
40. V. Subramanian and Y. Feng, *Hum. Mol. Genet.*, **16**(12), 1445 – 1453 (2007).
41. V. Subramanian, B. Crabtree, and K. R. Acharya, *Hum. Mol. Genet.*, **17**(1), 130 – 149 (2008).
42. A. Tello-Montoliu, J. V. Patel, and G. Y. H. Lip, *Journal of Trombosis and Haemostasis*, **4**(9), 1864 – 1874 (2006).
43. T. Tsuji, Y. Sun, K. Kishimoto, K. A. Olson, et al., *Cancer Res.*, **65**(4), 1352 – 1360 (2005).
44. Y. Y. Wang, M. J. Zou, X. Cai, et al., *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, **16**(3), 667 – 670 (2008).
45. D. Wu, W. H. Yu, H. Kishikawa, and R. D. Folkerth, *Annal. of Neurology*, **62**(6), 609 – 618 (2007).
46. J. Wu, H. B. Zhang, J. Wang, et al., *Biotechnol. Lett.*, **30**(6), 989 – 993 (2008).
47. H. Wang, X. Ye, and T. B. Ng, *Life Sci.*, **67**(22), 2745 – 52 (2000).
48. H. B. Zhang, J. Wang, T. C. Yang, and J. Xian, *Biotechn.*, **30**(6), 989 – 995 (2008).
49. X. Y. Zhao, S. J. Hu, J. Li, Y. Mou, et al., *J. Moe Med.*, **84**(12), 1033 – 46 (2006).

Поступила 06.08.09

BIOLOGICAL FUNCTIONS AND THERAPEUTIC PROPERTIES OF ANGIOGENINS

G. S. Komolova and I. I. Ionova

Bakh Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskii prosp. 33, Moscow, 119071, Russia

The review is devoted to an analysis of recently published data on the biological functions of angiogenins with a view to their potential use as an active basis for new pharmaceuticals and cosmetics.

Key words: Angiogenins, therapeutic angiogenesis, ischemia, osteogenesis, lethal amyotrophic lateral sclerosis, immunomodulation