

Bone marrow (BM) with reactive histiocytosis (RH), hemophagocytosis and storage histiocytes (SH) in systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1992; 35 (Suppl.): S239.

44. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 1686–1691. doi: 10.1093/rheumatology/ken342. Epub 2008 Sep 9.

45. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Miettunen P, Bader-Meunier B, Espada G, Sterba G, Ozen S, Wright D, Magalhães CS, Khubchandani R, Michels H, Woo P, Iglesias A, Guseinova D, Bracaglia C, Hayward K, Wouters C, Grom A, Vivarelli M, Fischer A, Breda L, Martini A and Ravelli A. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 60: 3388–3399. doi: 10.1002/art.24883.

46. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, Fessler BJ, Bastian HM, Reveille JD, Alarcón GS. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008; 17: 314–322. doi: 10.1177/0961203307087875.

47. Sinicato NA, Oliveira L, Lapa AT, Costallat LT, Sr Marini R, Niewold TB, Appenzeller S. Familial Aggregation of Autoimmune Diseases in Childhood and Adulthood Systemic Lupus Erythematosus. ACR/ARHP Annual Meeting. 2016; Abstract № 1392.

48. Системная красная волчанка. Современные критерии диагноза, мониторинг активности и рекомендации по терапии: Пособие для врачей. Насонов Е.Л., ред. Киев: Морион, 2013; 48 с.

49. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992; 35 (6): 630–640.

50. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating

Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2011; 63: S112–S117.

51. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (3): 363–369.

52. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R, Martini A, Ravelli A. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 2989–2996.

53. Descloux E, Durieu I, Cochat P, Denis Vital-Durand D, Ninet J, Fabien N, Cimaz R. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (7): 779–784. doi: 10.1093/rheumatology/kep067.

54. Hui-Yuen J, Cook A, Imundo LF, Starr A, Eichenfield A, Askanase AD. Transitioning Lupus Patients from Pediatric to Adult Rheumatology. ACR/ARHP Annual Meeting. 2016; Abstract № 1399.

55. Lawson EF, Hersh AO. Disease Activity and Health Care Utilization Among Young Adults with Childhood-Onset Lupus Transitioning to Adult Care: Data from the Pediatric Lupus Outcomes Study. ACR/ARHP Annual Meeting, 2015; Abstract № 400.

56. Gladman DD, Ibañez D, Ruiz I, Urowitz MB. Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in asymptomatic patients: data from an observational cohort study. *J. Rheumatol.* 2013; 40 (5): 630–633. doi: 10.3899/jrheum.121094.

57. Steiman AJ, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (9): 1822–1827. doi: 10.3899/jrheum.100007.

58. Facó MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007; 40: 993–1002.

© Коллектив авторов, 2016

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-192-198

Е.А. Лукьянова, С.Б. Бережанская, Е.Я. Каушанская, М.Х. Абдурагимова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЯХ АНГИОГЕНИНА И ЕГО РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ КОНТРОЛЯ АНГИОГЕНЕЗА

ФГБУ «Ростовский Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, РФ

Одним из современных направлений в лечении болезней, обусловленных недостаточным кровоснабжением в тканях, является терапевтический ангиогенез, в основе которого лежит приращивание активных индукторов роста кровеносных сосудов, в числе которых значимое место

Контактная информация:

Лукьянова Елена Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник педиатрического отдела РНИИАП

Адрес: Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, ГСП-704

Тел.: (8863) 232-24-76,

E-mail: ele52140175@yandex.ru

Статья поступила 27.12.16,

принята к печати 19.04.17.

Contact Information:

Lukyanova Elena Anatolievna – Ph.D., Senior Researcher of Pediatric Department, Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

Address: Russia, 344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43

Tel.: (8863) 232-24-76,

E-mail: ele52140175@yandex.ru

Received on Dec. 27, 2016,

submitted for publication on Apr. 19, 2017.

принадлежит ангиогенину. Регуляция неоваскуляризации в физиологических условиях представляет собой динамический процесс взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза. Разработанные в последние годы чувствительные методы количественного определения ангиогенина в биологических жидкостях позволили получить обширную информацию о его участии в механизмах ангиогенеза в норме и при патологии. Это может быть использовано в диагностике ряда заболеваний, установлении их ранней стадии, динамики, эффективности лечения.

Ключевые слова: ангиогенез, ангиогенин, неоваскуляризация, ингибиторы, активаторы.

Цит.: Е.А. Лукьянова, С.Б. Бережанская, Е.Я. Каушанская, М.Х. Абдурагимова. Современные представления о биологических функциях ангиогенина и его роль в механизмах контроля ангиогенеза. *Педиатрия*. 2017; 96 (3): 192–198. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-192-198

E.A. Lukyanova, S.B. Berezhanskaya, E.Y. Kaushanskaya, M.K. Abduragimova

MODERN CONCEPTS OF ANGIOGENIN BIOLOGICAL FUNCTIONS AND ITS ROLE IN ANGIOGENESIS CONTROL MECHANISMS

Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don, Russia

One of the modern directions in treatment of diseases caused by insufficient blood supply in tissues is therapeutic angiogenesis, which is based on the use of active inducers of blood vessels growth among which a significant place belongs to angiogenin. Neovascularization regulation in physiological conditions is a dynamic process of interaction of inhibitors and angiogenesis activators. Developed in recent years, sensitive methods for the quantitative determination of angiogenin in biological fluids provided extensive information on its involvement in angiogenesis mechanism in normal and pathological conditions. This can be used to diagnose a number of diseases, identify their early stage, dynamics, and treatment effectiveness.

Keywords: angiogenesis, angiogenin, neovascularization, inhibitors, activators.

Quote: E.A. Lukyanova, S.B. Berezhanskaya, E.Y. Kaushanskaya, M.K. Abduragimova. Modern concepts of angiogenin biological functions and its role in angiogenesis control mechanisms. *Pediatrics*. 2017; 96 (3): 192–198. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-192-198

Васкулогенез представляет собой образование кровеносных сосудов из мезенхимальных клеток в эмбриональном периоде, в исключительных случаях из предшественников эндотелиальных клеток, мигрирующих из красного костного мозга в постнатальном периоде (постнатальный васкулогенез) [1, 2]. В норме уже в раннем постнатальном периоде васкуляризация тканей осуществляется за счет ангиогенеза, сложного физиологического процесса, в регуляции которого участвует целый ряд биологически активных молекул [3, 4]. Процесс образования новых сосудов из уже существующих в периоде новорожденности и последующих этапах детства обеспечивает расширение и ремоделирование сосудистой сети [5, 6].

Центральными участниками ангиогенеза являются эндотелиальные клетки, которые в процессе миграции и пролиферации взаимодействуют с перицитами, обеспечивая формирование новых сосудов [7, 8]. По морфологическим изменениям, приводящим к формированию кровеносных сосудов, ангиогенез делят на фазу активации и фазу становления. В фазе активации происходит иницирование роста кровеносных капилляров в ответ на воздействие ангиогенных факторов, представленное рядом последовательных этапов:

- стимуляция факторами роста ангиогенной активности эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносный сосуд;
- дестабилизация предшествующего сосуда, в результате ретракции адвентициальных клеток и перицитов;
- локальная деградация базальной мембраны предшествующего кровеносного сосуда и ближайшего межклеточного матрикса.

Указанные процессы завершаются интеграцией клеток соединительной ткани (перицитов, фибробластов и др.) в сосудистую стенку и организацией вновь образованных капилляров в сосудистую сеть.

Таким образом, ангиогенез определяется развитием сосудистой сети путем врастания уже сформированных сосудов и формированием новых капилляров не только в период эмбрионального развития, но и нормального роста и развития организма, особенно в раннем детском возрасте [9, 10].

Схематически ангиогенез может быть представлен в виде следующей последовательности: секреция ангиогенного фактора, воздействующего на близкорасположенный кровеносный сосуд и приводящего к изменениям в капиллярной стенке в виде деградации базальной мембраны, митотическому делению эндотелиоцитов

с последующей миграцией в строму и протеолитической деградацией экстрацеллюлярного матрикса. На следующем этапе происходит организация сосудистых эндотелиоцитов в трубчатую структуру и инициализация кровотока во вновь сформированном участке [11].

В настоящее время не существует единой классификации регуляторов ангиогенеза, однако в соответствии с их природой все факторы, оказывающие влияние на рост кровеносных сосудов, могут быть разделены на механические (биомеханические) и химические [5, 12, 13]. Биомеханические маркеры, в частности, постоянный ламинарный кровоток, способствуют ангиогенной стабилизации сосудов, обеспечивают завершение активного ангиогенеза и поддержание ангиогенного покоя [6, 14]. Напротив, турбулентный поток крови, приводящий к неадекватным параметрам напряжения сдвига, способствует активации ангиогенеза. Установлено, что биомеханические факторы могут изменять экспрессию генов и регулируют, наряду с миграцией, пролиферацией и апоптозом эндотелиальных клеток, продукцию химических ангиогенных факторов.

Процессы неоваскуляризации находятся под строгим контролем индукторов и ингибиторов ангиогенеза [1]. Индуцирован ангиогенез может быть факторами прямого (фактор 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 δ и др.) [15, 16]. В норме в детском возрасте и во взрослом организме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами. В определенных условиях ангиогенез может быть индуцирован процессами повышения концентрации стимуляторов и снижением секреции ингибиторов [17, 18].

Ангиогенез, имеющий место в физиологических условиях (физиологический ангиогенез), определяется в процессе роста ребенка, но может, начиная с эмбрионального периода, представлять собой адаптационный ответ на дефицит кислорода, который возникает при гипоксии или гипогликемии. При этом следует учитывать, что кислород имеет ключевое значение среди метаболитов, а гипоксия тканей является одним из основных индукторов образования новых кровеносных сосудов [19]. Поддержание необходимого объема и скорости кровотока, прежде всего в мелких кровеносных сосудах (артериолах, капиллярах), способствует обеспечению транспорта в ткани кислорода, пластических и энергетических субстратов, а также формированию водно-электролитного баланса [5, 20], что обеспечивает нормальный рост ребенка на всех этапах детства.

В условиях хронического гипоксического стресса, столь значимого в перинатальном пери-

оде, активируется образование новых мелких кровеносных сосудов [21]. Исследования последних лет показали, что в поддержании баланса между потребностями клетки в кислороде и его доставкой ведущую роль играет кислородчувствительный протеиновый комплекс, обладающий транскрипционной активностью [22].

Под влиянием гипоксии в клетках происходит активация семейства транскрипционных факторов — индуцированного гипоксией фактора первого типа (HIF-1 α) и второго типа (HIF-2 α), которые считаются ведущими транскрипционными регуляторами генов, ответственных за реакцию на недостаток кислорода, в т.ч. экспрессию генов, регулирующих процесс ангиогенеза [23, 24]. Напряжение кислорода модулирует не только продукцию стимуляторов, но и антиангиогенных факторов, таких как эндостатин, тромбоспондин-1, 2 [25].

В динамическом процессе тонкого взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза одним из самых сильных ангиогенных факторов прямого действия является ангиогенин (ANG), в понимании механизма его ангиогенной функции в последнее десятилетие достигнуты существенные успехи [26, 27].

«Рождающий сосуды» — так переводится с греческого слово «ангиогенин», обозначающее небольшой по биохимическим меркам белок. Первоначально ANG был получен более 50 лет назад из бессывороточной среды, кондиционированной клетками аденокарциномы толстой кишки человека HT-29 (т.е. из среды для культивирования, измененной в результате жизнедеятельности указанных клеток). Далее кДНК ANG обнаружили в клонотеке, приготовленной из нормальной печени человека, что свидетельствовало об экспрессии гена ANG в этом органе [28, 29]. Последним этапом было выделение ANG человека из плазмы и сыворотки крови [30].

При исследовании с помощью Нозерн-блотинга распределение мРНК ANG в тканях крыс на разных стадиях онтогенеза, а также в отдельных линиях трансформированных клеток, мРНК обнаружена главным образом в печени, в меньшем количестве в мозге новорожденных крыс, почках, легких, сердце, тонкой и толстой кишке, коре надпочечников, селезенке [31, 32]. Следует обратить внимание, денситометрическим анализом показано, что содержание мРНК ANG в печени в 20–100 раз выше, чем в других органах. Синтез ANG в печени имеет онтогенетические особенности. В 10-дневных эмбрионах крыс матрица ANG не обнаруживается, в печени 15- и 19-дневных плодов ANG синтезируется в небольшом количестве, между 19-м днем внутриутробного развития и 2-м днем постнатальной жизни содержание мРНК ANG в печени увеличивается в 10 раз, а при достижении половой зрелости уровень повышается двухкратно по сравнению с обнаруживаемым у новорожденных животных.

С позиций логики экспрессия гена ANG в онтогенезе кажется непонятной, поскольку усиленную экспрессию генов, кодирующих ангиогенные полипептиды, содержащие мРНК ANG, следовало бы ожидать именно в развивающемся плоде с быстрым ростом сосудов. Возникает предположение о том, что если активность ANG регулируется на уровне транскрипции, то указанные этапы экспрессии гена ANG в онтогенезе не дают оснований четко указывать на необходимость ANG для роста сосудов при развитии плода.

В то же время преимущественный синтез ANG в печени не вызывает удивления, поскольку печень регенерирует при повреждении, что сопровождается усиленной пролиферацией сосудистого эндотелия [33]. Клетками печени ANG, как и другие белки острой фазы, активно синтезируется в стрессовых ситуациях, что позволяет рассматривать его в качестве защитного фактора организма.

Молекула ANG по своей структуре и функции уникальна. Основная молекулярная форма ANG человека представлена одноцепочечным полипептидом из 123 аминокислотных остатков. По первичной структуре ангиогенный белок на 33% идентичен рибонуклеазе А [34]. Каталитические характеристики ANG и РНКазы близки, однако они существенно отличаются по третичной структуре, чем, видимо, определяются их функциональные различия. ANG (РНКазы 5) проявляет уникальную рибонуклеазную активность, которая является необходимым условием для проявления белком ангиогенной функции. Мутации критических для его ферментативной активности аминокислот приводят к потере ангиогенной активности.

В механизме индукции ангиогенеза не менее важным фактором является наличие в клетке-мишени рецепторов к ANG [35]. Идентифицированы и достаточно полно изучены ангиогенин-связывающий белок с молекулярной массой 170 кДа и L-актин. Недавно найден новый ангиогенин-связывающий белок – фоллистатин, участвующий в индуцировании ANG ангиогенеза.

Получены данные, свидетельствующие в пользу того, что локализованный на клеточной мембране актин принимает непосредственное участие в механизме стимуляции ANG деградации базальной мембраны, а рецептор 170 кДа, расположенный на поверхностной мембране, видимо, участвует в механизме индукции ANG сигнальной трансдукции в клетках-мишенях посредством активации киназ [36]. Для индукции ANG в тканях необходима его транслокация в ядро клетки-мишени. Проникая в ядро, он аккумулируется в ядрышке, связываясь с ДНК и активируя транскрипцию рРНК. Ингибирование ядерной транслокации, индуцированной ANG, или мутагенез ответственных за локализацию аминокислотных последовательностей в молекуле ANG снижает его ангиогенную активность.

Ядерная транслокация ANG играет важную роль в механизмах индуцирования пролиферации эндотелиальных клеток. Установлена значимость ANG в процессах ангиогенеза, индуцированного другими ангиогенными факторами.

Разработанные в последние годы чувствительные методы идентификации количественного определения ANG в биологических жидкостях позволили подтвердить или предположить участие ANG в механизмах ангиогенеза в норме и при патологии у плода и новорожденных.

Есть указания на диагностическую и прогностическую значимость определения ANG и ангиопоэтина 2, сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его растворимых рецепторов (рСЭФР R-1, рСЭФР R-2) в амниотической жидкости у беременных с внутриутробной инфекцией (ВУИ) плода [37, 38]. Определено, что развитие ВУИ у плода сопровождается недостаточностью ангиогенеза в системе СЭФР вследствие снижения уровня активаторов — рСЭФР R-1 и роста ингибитора — рСЭФР R-2, обеспечивающих компенсаторную активацию в системе ангиогенин–ангиопоэтин-2 за счет увеличения ANG. При этом степень повышения уровня ANG в амниотической жидкости была неоднозначна и зависела от тяжести ВУИ у новорожденных. Таким образом, динамика изменения уровня ангиогенных факторов, в частности ANG в амниотической жидкости, свидетельствует о возможности использования их в качестве дополнительных диагностических и прогностических тестов степени тяжести и прогноза ВУИ у плода.

Изучению процессов ангиогенеза при инсультах у взрослых пациентов и неоднозначной оценке значимости его характера и интенсивности посвящено большое число исследований [39, 40]. В то же время практически отсутствуют подобные исследования в перинатальном периоде у плода и новорожденных с гипоксическим геморрагическим поражением ЦНС [41]. Вполне логична зависимость локализации, тяжести кровоизлияния и последующей реабилитации от антенатального процесса ангиогенеза, обеспечивающего мозговой кровоток новорожденного, а также от уровня в плазме крови и тканях ангиогенетиков, в т.ч. ANG. Можно согласиться с двойственностью ситуации, поскольку, с одной стороны, образование новых кровеносных сосудов после кровоизлияния повышает шанс на регенерацию [42, 43]. С другой стороны, патофизиологические события, сопровождающие ангиогенез деградацией внеклеточного матрикса, коррелирующего с высоким уровнем матриксных металлопротеиназ (ММП), повышают риск геморрагической трансформации [44, 45].

В последние годы активно разрабатывается принципиально новая концепция коррекции артериальной недостаточности при поражении различных сосудистых бассейнов – терапевтический ангиогенез (therapeutic angiogenesis), в основе которого лежит стимуляция ангиогенеза

в местах повреждения, направленная на индукцию развития дополнительной сети сосудов [46]. Терапевтический ангиогенез включает в себя развитие коллатеральных сосудов, кровоснабжающих ишемизированные ткани, как эндогенного генеза (компенсаторного), так и в ответ на введение стимулирующих факторов (ангиогенных факторов или генетических конструкций, их кодирующих) [47].

Накоплено достаточно данных о положительном влиянии ANG при лечении послеоперационных и гнойных ран и язвенно-эрозивных образований в желудочно-кишечном тракте. В эксперименте показано, что при резекции печени введение в рану в составе геля рекомбинантного ANG способствует регенеративным процессам в паренхиме органа [48, 49]. Есть сообщения о восстановлении структуры регионарного лимфатического узла, обусловленное усилением дренажно-детоксикационной функцией. Во всех экспериментальных исследованиях с моделированием хирургических ран авторы отмечают стимуляцию ANG репаративных процессов на фоне активации образования микрососудов в области аутотрансплантата, формирования рубца раны. Получены данные о регенерирующих эффектах ANG при кожных болезнях, в т.ч. ожогах, обморожениях, трофических язвах [50].

Логично предположить, что внедрение в клиническую практику интраоперационного применения ANG может оптимизировать результаты лечения больных в пластической хирургии и косметологии [51]. Применение ангиостимулирующих технологий не только сокращает период рубцевания ран, но и способствует раннему стиханию воспаления.

Расширяются исследования по использованию генных технологий стимуляции ангиогенеза в ангиологии и сосудистой хирургии, особенно широко в последние годы при лечении хронической ишемии нижних конечностей [52]. Имеются положительные результаты по применению рек-ангиогенина (модифицированного ANG) при лечении экспериментальной ишемии конечностей. Метод терапевтического ангиогенеза с применением ангиогенных факторов для лечения критической ишемии конечностей на сегодняшний день считается безопасным и доступным.

Приоритетным направлением в терапии с использованием ANG является внедрение метода генотерапии, т.е. применение генно-инженерных конструкций с вставкой гена в белки с терапевтическим действием [53–55]. Сконструированы рекомбинантные плазмиды, несущие ген *ANG*, которые работают в эукариотических организмах, активируя локально ангиогенез.

Терапия с использованием гена *ANG* может сделать также прорыв в лечении ишемических поражений миокарда [56]. При острой и хронической ишемии миокарда возникает снижение

взаимодействия факторов, стимулирующих ангиогенез (*СЭФР*, *ANG*, *MMP*) и препятствующих его развитию (эндостатин, *ТИМР*). Использование ангиогенеза для сохранения кровяного потока при ишемии миокарда как нового метода терапии – предмет пристального внимания современных клинических исследований [57].

При инъекции крысам с моделированным инфарктом миокарда внутрь плазмиды с вставкой гена *ANG* наблюдали повышение васкуляризации в ишемизированной ткани и, как следствие, восстановление сердечной функции, что позволяет считать, что *ANG* имеет значительную перспективу в лечении ишемической болезни сердца.

Уже сегодня расширяется практическое внедрение технологий генной терапии в неврологию, что можно считать крупнейшим достижением неврологической науки за последние десятилетия [55, 58].

Один из таких инновационных протоколов генной терапии был реализован совместно с учеными НИИ эпидемиологии и микробиологии Н.Ф. Гамалеи Минздрава России и Института молекулярной генетики РАН. Протокол относится к тяжелому фатальному заболеванию ЦНС — боковому амиотрофическому склерозу (*БАС*), характеризующемуся прогрессирующей дегенерацией мотонейронов спинного мозга и неизбежной гибелью пациентов спустя 2–5 лет от момента манифестации симптомов вследствие развивающейся дыхательной недостаточности. Основана данная технология на сведениях об участии *ANG* в нервных процессах. У больных *БАС* были найдены мутации в генах, ответственных за синтез *ANG*. В сигнальном пептидном районе обнаружены три мутации в кодирующей последовательности и одна в нетранслируемом районе, что свидетельствовало о связи между патогенезом *БАС* и нарушениями в гене *ANG*. Это указывает, что одними из ключевых факторов выживаемости мотонейронов в условиях гипоксии являются ангиогенные пептиды — *СЭФР* и *ANG*. На основе рекомбинантного аденовируса человека была создана векторная конструкция, в состав которой были включены гены *СЭФР* и *ANG*. Адресная экспрессия данных пептидов в спинном мозге осуществлялась в результате повторных внутримышечных инъекций генотерапевтического препарата и последующего ретроградного аксонального транспорта пептидов *СЭФР* и *ANG* в спинальные мотонейроны.

К сожалению, в литературе нет конкретных данных об использовании биологических функций и роли *ANG* в организме новорожденных и детей раннего возраста, а также о терапевтическом использовании этого полифункционального белка при наиболее значимой патологии перинатального периода, в т.ч. внутричерепных кровоизлияниях, перивентрикулярной лейкомаляции вследствие внутриутробного гипоксии.

ческого повреждения. Основной проблемой в том и другом случае является недостаточность мозговой гемодинамики новорожденного, в связи с чем одним из перспективных направлений можно предположить детальное изучение артериального и венозного кровотока в неонатальном периоде во взаимосвязи с уровнем ангиогенных факторов, что позволит предположить вероятность структурных нарушений формирующейся сосудистой сети, особенностей структурного и функционального состояния сосудистой стенки, преимущественно микроциркуляторного русла, обеспечивающего гомеостаз организма новорожденного.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что индукцией ангиогенеза не исчерпываются биологические функции и роль ANG в организме человека и подтверждают представление о значимой его роли в механизмах поддержания гомеостаза организма, расширении возможностей использования его в медицинской практике, включая неонатологию и педиатрию, в вопросах диагностики, а также создания лечебных препаратов направленного и широкого спектра действий.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Adair TH, Montani JP. Angiogenesis. San Rafael: Morgan&Claypool Life Sciences, 2010: 82.
2. Cantelmo AR, Brajic A, Carmelit P. Endothelial metabolism driving angiogenesis: emerging concepts and principles. *Cancer J.* 2015; 21 (4): 244–249.
3. Kishimoto K, Liu S, Tsuji T, Olson KA, Hu GF. Endogenous angiogenin in cells is a general requirement for cell proliferation and angiogenesis. *Oncogene.* 2005; 24 (3): 445–456.
4. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 549412.
5. Egginton S. Physiological factors influencing capillary growth. *Acta. Physiol. (Oxf.)*. 2011; 202 (3): 225–239.
6. Galie PA, Nguen DN, Choi CK, Cohen DM, Janney PA, Chen CS. Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (22): 7968–7973.
7. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. *Сахарный диабет.* 2012; 4: 17–27.
8. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А. и др. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2014; 13 (4): 4–11.
9. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 15–18.
10. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. *Adv. Wound. Care.* 2014; 3 (10): 647–661.
11. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 5: 246.
12. Повецenco А.Ф., Коненков В.А. Механизмы и факторы ангиогенеза. *Успехи физиологических наук.* 2010; 41 (2): 68–89.
13. Ando J, Yamamoto K. Effects of shear stress and stretch on endothelial function. *Antioxid. Redox. Signal.* 2011; 15 (5): 1389–1403.
14. Wragg JW, Durant S, McGettrick HM, Sample KM, Egginton S, Becknell R. Shear stress regulated gene expression and angiogenesis in vascular endothelium. *Microcirculation.* 2014; 21 (4): 290–300.
15. Chouinard-Pelletier G, Jahnsen ED, Jones EA. Increased shear stress inhibits angiogenesis in vein and not arteries during vascular development. *Angiogenesis.* 2013; 16 (1): 71–83.
16. Kappou D, Sifakis S, Konstantinidou A, Papantoniou N, Spandidos DA. Role of the angiopoietin – Tie system in pregnancy. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9 (4): 1091–1096.
17. Nikuei P, Malekzaden K, Rajaei M, Minoos R, Nejatzadeh A, Ghasemi N. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia. *Iran J. Reprod. Med.* 2015; 13 (5): 251–262.
18. Krock BL, Skuli N, Simon MS. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer.* 2011; 2 (12): 1117–1133.
19. Cantelmo AR, Brajic A, Carmelit P. Endothelial metabolism driving angiogenesis: emerging concepts and principles. *Cancer. J.* 2015; 21 (4): 244–249.
20. Krock BL, Skuli N, Simon MS. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer.* 2011; 2 (12): 1117–1133.
21. Гунина Л., Лисняк И., Носач Е., Винничук Ю. Ангиогенез и окисный стресс при физических нагрузках с различным механизмом энергообеспечения. *Наука в олимпийском спорте.* 2013; 2: 43–47.
22. Marin DP, Santos Rde, Bolin AP, Guerra BA, Hatanaka E, Otton R. Cytokines and oxidative stress status following a handball game in elite male players. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2011; 9: 234–242.
23. Serebrovskaia TV. Hypoxia-inducible factor: role in pathophysiology of respiration (review). *Ukr. Pulmonology Journal.* 2005; 3: 77–81.
24. Ahluwalia A, Tarnawski AS. Critical role of hypoxia sensor – HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19 (1): 90–97.
25. Hashimoto T, Shibasaki F. Hypoxia-inducible factor as an angiogenic master switch. *Front. Pediatr.* 2015; 3: 33.
26. Lawler PR, Lawler J. Molecular basis for the regulation of angiogenesis by thrombospondin-1 and -2. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2012; 2 (5): 006627.
27. Шестенко О.П., Никонова С.Д., Мертвецов Н.П. Ангиогенин и его роль в ангиогенезе. *Молекулярная биология.* 2001; 35 (3): 349–371.
28. Fett JW, Strydom DJ, Lobb RR, Alderman EM, Bethune JL, Riordan JF, Vallee BL. Isolation and characterization of angiogenin, an angiogenic protein from human carcinoma cells. *Biochemistry.* 1985; 24 (20): 5480–5486.
29. Kishimoto K, Liu S, Tsuji T, Olson KA, Hu GF. Endogenous angiogenin in endothelial cells is a general requirement for cell proliferation and angiogenesis. *Oncogene.* 2005; 24: 445–456.
30. Shapiro R, Strydom DJ, Olson KA, Vallee BL. Isolation of angiogenin from normal human plasma. *Biochemistry.* 1987; 26 (16): 5141–5146.
31. Shapiro R, Riordan JF, Vallee BL. Characteristic ribonucleolytic activity of human angiogenin. *Biochemistry.* 1986; 25 (12): 3527–3532.
32. Weiner HL, Weiner LH, Swain JL. Tissue distribution and developmental expression of the messenger RNA encoding angiogenin. *Science.* 1987; 235 (4812): 820–822.
33. Рабинович М.Л., Комолова Г.С., Ионова И.И., Рустамьян Ю.Л. Рождающий сосуды. *Наука и жизнь.* 2000; 7: 46–50.
34. Мнихович М.В., Гершон Д., Брикман М., Давидзон Я., Гаврилюк А.А., Фомина Л.В., Гуминский Ю.И., Вернигорский С.В., Мигляс В.Г. Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2012; 1 (3): 53–65.
35. Pyatibratov MG, Kostyukova AS. New insights into the role of angiogenin in actin polymerization. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2012; 295: 175–198.
36. Gao X, Xu Z. Mechanisms of action of angiogenin. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2000; 40 (7): 619–624.
37. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Кан Н.Е., Ильясова Н.А., Бурлев А.В. Параплацентарный ангиогенез у беременных с внутриутробным инфицированием плода. *Проблемы репродукции.* 2008; 5: 59–63.
38. Шокирова С.М. Маркеры ангиогенеза в амниоте-

ческой жидкости при внутриутробном инфицировании плода. 2014; 3: 232–233.

39. Yanev P, Dijkhuizen RM. In vivo imaging of neurovascular remodeling after stroke. *Stroke*. 2012; 43: 3436–3441.

40. Said SS, Pickering JC, Mequanint K. Advances in growth factor delivery for therapeutic angiogenesis. *J. Vasc. Res.* 2013; 50: 35–51.

41. Бережанская С.Б., Тодорова А.С., Лукьянова Е.А. Роль оксилипинов в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза при перинатальной патологии. *Педиатрия*. 2011; 90 (1): 137–141.

42. Reitmair R, Kilik E, Reinboth BS, Guo Z, ElAli A, Zechariah A, Kilik U, Hermann DM. Vascular endothelial growth factor induces contralesional corticobulbar plasticity and functional neurological recovery in the ischemic brain. *Acta Neuropathol.* 2012; 123: 273–284.

43. Ma Y, Zecharian A, Qu Y, Hermann DM. Effects of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke. *J. Neurosci.* 2012; 90: 1873–1882.

44. Qiu J, Xu J, Zheng Y, Wei Y, Zhu X, Lo EH, Moskowitz MA, Sims JR. High-mobility group box 1 promotes metalloproteinase-9 upregulation through toll-like receptor 4 after cerebral ischemia. *Stroke*. 2010; 41: 2077–2082.

45. Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator. *Neurobiol. Dis.* 2010; 38: 376–385.

46. Tirziu D, Simons M. Angiogenesis in the human heart: Gene and cell therapy. *Angiogenesis*. 2005; 8: 241–245.

47. Springer MA. Balancing act: Therapeutic approaches for the modulation of angiogenesis. *Curr. Opin. Invest. Dr.* 2006; 7: 243–250.

48. Акрамов Э.Х. Кулбачаев Б.К. Возможности применения ангиогенина для закрытия остаточных полостей в хирургии печени. *Хирургия, морфология, лимфология*. 2004; 1 (2): 24–27.

49. Камчибеков Ш.Т. Возможности применения ангиогенина при пластике паховых грыж: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.

50. Wang X, Zhang Y, Han C. Angiogenin, an angiogenic factor with potential for tissue engineering applications. *Wound Repair. Regen.* 2014; 22 (2): 288–289.

51. Lambros VS. Hyaluronic acid injections for correction of the tear trough deformity. *Plast. Reconstr. Surgery*. 2007; 6: 74–80.

52. Бурлева Е.П., Крохина Н.Б., Мертвецов Н.П. Морфологическая оценка эффективности лечения экспериментальной ишемии конечности рекангиогенином. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002; 2: 46–50.

53. Баранов В.С., Баранов А.Н. Генная терапия моногенных наследственных болезней. Миодистрофия Дюшенна. *Вопросы медицинской химии*. 2000; 46 (3): 279–292.

54. Богданенко Е.В., Свиридов Ю.В., Московцев А.А., Жданов Р.И. Адресная доставка функциональных генов в генотерапии с помощью углерод содержащих векторов. *Вопросы медицинской химии*. 2000; 46 (3): 226–245.

55. Ruban A, Cohen-Kashi Malina K, Cooper I, Teichberg VI. Combined Treatment of an Amyotrophic Lateral Sclerosis Rat Model with Recombinant GOT1 and Oxaloacetic Acid: A Novel Neuroprotective Treatment. *Neurodegenerative Diseases*. 2015; 15 (4): 233–242.

56. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Перспективы генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы медицинской химии*. 2000; 46 (3): 293–310.

57. Платонов Е.С., Пенков Л.И., Нью Д.А.Т. Действие ростовых факторов FGF2 и FGF2 на развитие паренхиматозных эмбрионов мышей in utero и in vitro. *Онтогенез*. 2002; 33 (1): 60–67.

58. Veriepe J, Fossouo L, Parker JA. Neurodegeneration in *C.elegans* of ALS TIR-1/Sasm1 immune pathway activation in neurons. *Nature Communication*. 2015; 6: 7319.



РЕФЕРАТЫ

СРАВНЕНИЕ ОФИСНОГО И КРУГЛОСУТОЧНОГО АМБУЛАТОРНОГО МОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

Задача исследования – сравнить офисное артериальное давление (АД) и 24-часовой амбулаторный мониторинг АД (ААД) для облегчения диагностики и лечения гипертензии у детей с обструктивным апноэ сна (ОАС). Дети в возрасте 4–16 лет с симптомами ОАС были набраны из третичного референционного медицинского центра. Все дети прошли ночную полисомнографию, офисное АД и 24-часовое исследование ААД. Для выявления связей между показателями апноэ-гипноэ и АД были применены множественные линейные регрессионные анализы. Корреляция и согласованность между офисным АД и 24-часовым ААД проверялись корреляцией Пирсона, внутрикласовой корреляцией и анализом Бланда-Альтмана. У 163 детей, включенных в исследование (средний возраст 8,2±3,3 года, 67% мальчиков), признаки систолической гипертензии в ночное время встречались намного чаще у детей со средним и

тяжелым ОАС, чем у пациентов с первичным храпом (44,9% против 16,1%, $p=0,006$). Корреляция Пирсона и внутрикласовые корреляционные анализы выявили связь между офисным АД и 24-часовым ААД, а анализ Бланда-Альтмана показал согласие между офисными и 24-часовыми измерениями ААД. Тем не менее, множественный линейный регрессионный анализ показал, что 24-часовое ААД (ночное систолическое АД и среднее АД), в отличие от офисного АД, независимо связано с индексом апноэ-гипноэ после корректировки переменных. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что 24-часовой ААД сильнее коррелирует с ОАС у детей, по сравнению с офисным АД.

Kun-Tai Kang, Shuenn-Nan Chiu, Wen-Chin Weng, Pei-Lin Lee, Wei-Chung Hsu. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 182: 177–183.