

УДК 577.112:616-006

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-169-176>

Ангиогенин: биологическая роль, механизмы действия и участие в онкогенезе

Михалев Д.Е., Коротенко С.Н., Ломовских А.Ю., Байдик О.Д.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Ангиогенин – небольшой полипептид, состоящий из 123 аминокислот, вовлеченный в процессы ангиогенеза и онкогенеза. Данный белок играет важную роль в различных физиологических и патологических процессах посредством регуляции пролиферации, выживания, миграции, инвазии и дифференцировки клеток.

В лекции представлены данные о получении, взаимодействии ангиогенина с различными белками, приведены механизмы действия, показана биологическая роль в ангиогенезе и онкогенезе. Поиск литературы осуществлялся в поисковых системах PubMed, Medline, Elibrary, Scopus, The Cochrane Library, РИНЦ.

Ключевые слова: ангиогенин, ангиогенез, канцерогенез, биологически активные вещества

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Михалев Д.Е., Коротенко С.Н., Ломовских А.Ю., Байдик О.Д. Ангиогенин: биологическая роль, механизмы действия и участие в онкогенезе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(4):169–176. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-169-176>.

Angiogenin: biological role, mechanisms of action, and participation in oncogenesis

Mikhalev D.E., Korotenko S.N., Lomovskikh A.Yu., Baydik O.D.

Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Angiogenin is a small polypeptide consisting of 123 amino acids involved in the processes of angiogenesis and tumorigenesis. This protein plays an important role in various physiological and pathological processes through the regulation of cell proliferation, survival, migration, invasion, and differentiation.

The lecture presents data on angiogenin production and interaction with various proteins, describes mechanisms of its action, and shows its biological role in angiogenesis and oncogenesis. The literature search was carried out in the PubMed, Medline, Elibrary, Scopus, The Cochrane Library, and RSCI search engines.

✉ Михалев Дмитрий Евгеньевич, dm199412@gmail.com

Keywords: angiogenin, angiogenesis, carcinogenesis, biologically active substances

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Mikhalev D.E., Korotenko S.N., Lomovskikh A.Yu., Baydik O.D. Angiogenin: biological role, mechanisms of action, and participation in oncogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):169–176. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-169-176>.

ВВЕДЕНИЕ

Биологически активные вещества крайне необходимы для нашего организма. Еще с начала прошлого столетия ученые пытались экспериментально определить, какие вещества отвечают за пролиферацию тканей. Открытие факторов роста в конце 1970-х гг. – начале 1980-х гг. прошлого столетия заставило научную общественность взглянуть в новом свете на процессы, проходящие в тканях при их повреждении [1–4]. Отдельным направлением в изучении факторов роста стало их влияние на канцерогенез [5, 6]. Некоторые из факторов были впервые выделены из злокачественных опухолей [7, 8].

В настоящее время известно о десятках биологически активных веществ, принимающих участие в пролиферации и миграции разнообразных типов клеток, включая и ангиогенин (ANG) [9–12].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общие сведения. ANG – представитель суперсемейства рибонуклеаз (RNase 5), основной белок, состоящий из 123 аминокислот, молекулярной массой 14,1 кДа. Выявлено 10 типов ANG, встречающегося у разных млекопитающих и рыб, обладающего определенными биологическими активностями. Имеются данные, что ANG (RNase5) и рибонуклеаза 4 (RNase4) представляют наиболее древние формы рибонуклеаз, которые появились у первых позвоночных животных в качестве защитной антимикробной системы. ANG имеет 33%-ю идентичность в последовательности нуклеотидов и 65%-ю гомологичность с панкреатической рибонуклеазой (RNase1). Сходным для всех рибонуклеаз является ферментативная активность в отношении рибонуклеиновой кислоты (RNA) [13].

Белок имеет три домена, которые являются отдельными функциональными сайтами биологической активности [14, 15]: а) сайт связывания клеточного рецептора: состоит из аминокислотных остатков в сегментах петли Lys60, Asn68 и Asn109 и позволяет связываться с мотонейронами и эндотелио-

цитами [14]; б) последовательность ядерной локализации (NLS), состоящая из остатков Ile29–Leu35, которые способствуют ядерной транслокации ANG [14]; в) каталитический сайт, состоящий из остатков His13, Lys40 и His114 с образованием каталитического центра (P1), где происходит разрыв фосфодиэфирной связи [16]. ANG также имеет центр связывания пиримидиновых оснований (B1) и центр связывания пуриновых оснований (B2). Блокирование центра B1 частично объясняет, почему ANG снижает рибонуклеолитическую активность. Эти структуры обуславливают уникальную рибонуклеолитическую активность и разнообразные биологические функции этого белка [15].

Получение ангиогенина. С конца 1980-х гг. прошлого столетия ученые стали использовать различные виды грибов в качестве продуцентов гетерогенных белков [17]. В последнее время большую популярность приобретает метилотрофный дрожжевой гриб рода *Pichia pastoris* как продуцент рекомбинантных протеинов. Он имеет ряд преимуществ над *E. coli*. Например, отсутствие проблем с правильной сборкой белка, высокий уровень выделения рекомбинантных белков во внеклеточную среду, что упрощает процесс очистки белка и возможность осуществлять посттрансляционные модификации производимых белков [18].

В настоящее время получен патент Российской Федерации на синтезирование рекомбинантного химерного белка ANG человека с использованием культуры дрожжей *P. Pastoris* [19].

Участие ангиогенина в физиологических процессах. У здоровых людей концентрация ANG в плазме крови составляет от 274 до 496 нг/мл. Изменения в концентрации ANG зависят от множества факторов. Среди них пол, возраст, масса тела. Концентрация ANG в организме может изменяться на фоне различных физиологических состояний, например, при смене фаз менструального цикла и беременности. Изменение концентрации ANG может быть вызвано и патологическими процессами различного характера. Этот факт имеет большой научный интерес и

открывает новые горизонты в ранней диагностике различных заболеваний [20].

На клеточном уровне ANG регулирует пролиферацию, миграцию, инвазию, адгезию и дифференцировку клеток в различных экспериментальных клеточных моделях [21, 22].

Установлено, что рецептор ANG отсутствует на мембране сливающихся эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и не индуцирует биогенез рибосом [23, 24]. Однако высокая концентрация ANG в кровеносных сосудах стимулирует рост кровеносных сосудов и восстановление тканей при нарушении слиянии эндотелиальных клеток, тем самым способствуя заживлению ран при потере целостности сосудов [25]. Кроме того, гемодинамические силы связаны с активностью клеточного цикла эндотелиальных клеток, а в свою очередь, эндотелиальные клетки очень медленно обновляются во взрослых тканях [26]. Следовательно, плазменный ANG может контролировать сосудистый гомеостаз посредством поддержания самообновления эндотелиальных клеток. Кроме стимулирования ангиогенеза через активацию сосудистых эндотелиальных и гладкомышечных клеток ANG является триггерным компонентом в процессах формирования тубулярных структур, пролиферации, инвазии миграции клеток [27].

По данным L.M. Cusci и соавт. (2021), важным элементом в механизме действия ANG является медь [28]. Ионы меди усиливают и способствуют проницаемости сосудов, а также миграции и пролиферации эндотелиальных клеток путем связывания с несколькими факторами, участвующими в ангиогенном процессе. Медь усиливает связь ANG с эндотелиальными клетками и влияет на внутриклеточную локализацию белка. L.M. Cusci и соавт. (2021) также утверждают, что медь способна модулировать транскрипцию ANG [28]. Медь увеличивает экспрессию ANG в клеточной линии HUVEC, поэтому возможно, что увеличение внеклеточной меди во время процесса ангиогенеза может регулировать уровень ангиогенина [29].

Механизмы действия, биологическая роль ангиогенина в ангиогенезе. Известно несколько механизмов действия ANG в ангиогенезе:

1. Проявляет рибонуклеазу активность.
2. Связывается с рецепторами клетки.
3. Индуцирует деградацию базальной мембраны.
4. Связывается с белком массой 170 кДа (ANG-связывающий белок) и впоследствии передает сигнал в цитоплазму клетки.
5. Перемещается в ядро клетки-мишени, повышая транскрипцию rRNA [27].

Ангиогенин-взаимодействующие белки. Первым идентифицированным ANG-связывающим белком является ингибитор плацентарной рибонуклеазы человека (RNH1), богатый лейцином массой 50 кДа [29]. Белки RNH1 и ANG имеют достаточно обширные интерфейсы связывания друг с другом, тем не менее, важные контакты содержатся на каталитическом остатке Lys-40 ANG и С-концевом сегменте 434–460 RNH1 [30]. Ангиогенная и ферментативная активности ANG ингибируются связыванием с RNH1 [30]. Случайному расщеплению клеточной РНК препятствует связывание клеточного ANG с RNH1. Установлено, что RNH1 контролирует субклеточную локализацию ANG для контроля роста и выживания [30]; пролиферация клеток, включая фолликулин [31], гистон H3 [33], четыре с половиной домена LIM 3 (FHL3) [32] и рецептор ANG, экспрессируемый в эндотелиальных клетках человека [34] или синдекан 4 в клетках астроцитов [35]; и апоптоз клеток, включая p53 [36], MDM2 [37], фактор теплового шока 1 (HSF1) [37] и RNH1 [30]. Полная идентификация белков, взаимодействующих с ANG, может помочь составить карты взаимодействия ANG и лучше понять его роль и механизмы.

Секретируемый при стрессе ANG накапливается в цитоплазме и в ядрышках в условиях роста через рецептор-опосредованный механизм эндоцитоза, активируя пути передачи сигнала PI3K/AKT, SAPK/JNK, ERK1/2 в различных клетках. Взаимодействие между ANG и комплексом клеточной поверхности может привести к деградации ECM и активации матриксных металлопротеиназ, поддерживающих инвазию и миграцию клеток. Цитоплазматический ANG в условиях стресса расщепляет тРНК с образованием тиРНК, последний ингибирует инициацию трансляции путем рекрутирования eIF4G/A из непокрытых мРНК через взаимодействие с сайленсером трансляции YB-1. ANG способствует убиквитинированию p53 путем ингибирования фосфорилирования p53 серина-15 и последующем связывании Mdm2. Помимо этого, ядерный ANG способствует транскрипции мРНК и рРНК в условиях роста.

Клеточный ангиогенин регулирует метаболизм нуклеиновых кислот

Установлено, что секретируемый ANG через механизмы эндоцитоза накапливается в ядрышках и содействует метаболизму нуклеиновых кислот, способствует транскрипции 47S пре-рРНК путем связывания областей ABE (ANG-В-индикаторный элемент) и UCE (восходящий С-элемент) на промоторе рибосомальной ДНК (рДНК), секретируемый ANG увеличивает количество активно транскрибирующих

рДНК и участвует сборке иницирующего комплекса путем эпигенетической активации посредством метилирования промотора и модификации гистонов [38].

Установлено, что избыток ANG в ядре может быть связан с транскрипцией мРНК. ANG ингибирует экспрессию ERR γ , связываясь с первой экзонной областью гамма-рецептора эстрогена (ERR γ) [39]. Для скрининга и идентификации мРНК, регулируемых ANG на уровне всего генома, был проведен чип-анализ иммунопреципитации хроматина для идентификации в общей сложности 699 генов. По данным анализа, эти гены значительно обогащают пути онкогенеза. Беря во внимания тот факт, что ANG связывается с гистоновым белком и ремоделирует модификацию гистонов, вероятно, ANG выступает в качестве активатора ремоделирования хроматина, путем регуляции транскрипции мРНК.

ANG выполняет ключевую роль в метаболизме тРНК, происходящей в цитоплазме. Интересно, что тРНК впервые была использована для количественного ферментативного анализа ANG [39]. Недавние исследования продемонстрировали, что ANG деградирует одноцепочечные 3'-ССА-концы тРНК или антикодоновую петлю тРНК с образованием тиРНК (полученных из т-РНК, вызванных стрессом малых РНК) в ответ на стресс (например, окислительный, гипоксический или голодный стресс) [40–42]. Модификация выбранной антикодонной петли тРНК (Val AAC, Gly GCC и Asp GTC) защищает тРНК от ANG-индуцированного расщепления тРНК [42]. RNH1 может также регулировать вызванную стрессом субклеточную локализацию ANG, чтобы контролировать выработку тиРНК в условиях стресса [42].

Ангиогенин стимулирует деградацию базальной мембраны

В микроокружении опухоли внеклеточный ANG может достигать клеточной поверхности эндотелиальных клеток, где он связывается с актином и диссоциирует в виде комплекса, называемого AngBP [24, 43]. Этот комплекс запускает синтезирование плазмينا из плазминогена [44]. Некоторые изменения в клеточном цитоскелете: 1) изменения физических свойств F-актина и ингибирование полимеризации G-актина; 2) активация плазминоген (сериновой) протеазной системы плазмينا и системы матриксных металлопротеиназ обусловлена взаимодействием ANG и актином клеточной поверхности [43, 44].

ANG выступает мостиковой молекулой, облегчающей взаимодействия с белками uPAR, A2 и комплексом S100-A10, необходимым для образования плазмина и миграции клеток, на стыке областей липидных и нелипидных рафтов клеточных мембран

[45, 46]. Был идентифицирован пептид (ANI-E), ингибирующий взаимодействие между ANG и актином, а также ANG-индуцированный ангиогенез [43]. Путем активации фибринолитической системы в клетках ANG в концентрации ≥ 100 нг/см² усиливает миграцию и инвазию эндотелиальных клеток. ANG также поддерживает адгезию различных клеток-мишеней [44]. Таким образом, ANG способствует деградации базальной мембраны и внеклеточного матрикса. Наряду с этим цитоплазматический ANG оптимизирует сборку стрессовых волокон и образование фокальных адгезий для обеспечения миграции клеток путем взаимодействия с β -актином, α -актинином 4 и тяжелой цепью немышечного миозина 9 [43].

Ангиогенин может поддерживать гомеостаз кровеносных сосудов

Как было указано выше, ANG играет ключевую роль в нормальном ангиогенезе и при опухолевом росте, взаимодействуя с эндотелиальными и гладкомышечными клетками и опосредуя миграцию, инвазию, пролиферацию последних, а также образование в них трубчатых структур. Помимо этого, ANG, связываясь с актином гладкомышечных и эндотелиальных клеток, способствует запуску протеолитических каскадов, вырабатывающих протеазы и плазмин, которые способствуют разрушению слоев фибронектина и ламинина базальной мембраны клетки и внеклеточного матрикса, что способствует миграции эндотелиальных клеток в периваскулярную ткань.

Помимо этого, продуцируется внеклеточная сигнальная киназа 1/2 (ERK1/2) и протеинкиназа B/Akt, приводящие к пролиферации клеток и инвазии базальной мембраны, что связано с дальнейшим ангиогенезом. Транслокация ANG в ядро клетки является принципиально важным этапом ангиогенеза, усиливающим транскрипцию рРНК путем связывания с СТ-богатом ANGсвязывающим элементом (ABE), что впоследствии активирует другие ангиогенные факторы, индуцирующие ангиогенез.

Ангиогенин и онкогенез

Туморогенез – многоэтапный процесс, характеризующийся генетическими и эпигенетическими изменениями в опухолевых клетках, а также созданием поддерживающих условий микроокружения опухоли. Доказано, что ANG оказывает влияние практически на все стадии онкогенеза, включая стимуляцию пролиферации опухолевых клеток, защиту опухолевых клеток от неблагоприятных условий выживания, усиление миграции и инвазии опухолевых клеток и индуцирование ангиогенеза.

Клетки солидных новообразований, находящиеся в неблагоприятных условиях, способны к пе-

репрограммированию экспрессии генов для адаптации к субоптимальным условиям, выживанию и дальнейшему росту. ANG как один из белков, реагирующих на стресс, значительно увеличивается в клеточных линиях лимфомы, рака шейки матки, злокачественной меланомы человека в гипоксической среде [47–49]. Установлено, что индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), который контролирует экспрессию генов, необходим и достаточен для активации экспрессии ANG в клетках, подвергшихся гипоксии [50].

ANG секретируется клетками опухоли, способствуя формированию микроокружения, пролиферации и развитию опухоли. Этот белок может постоянно перемещаться в ядра опухолевых клеток независимо от их плотности и способствовать пролиферации [22]. Являясь одним из основных ангиогенных компонентов микровезикул (MB), ANG высвобождается глиобластомой и стимулирует образование канальцев эндотелиальными клетками [51]. Клетки гепатоцеллюлярной карциномы также секретируют ANG, индуцируя звездчатые клетки печени и ремоделирование состава внеклеточного матрикса [52]. Следовательно, ANG способствует миграции в опухоль эндотелиальных клеток, деградируя внеклеточный матрикс и базальную мембрану. Высвобождению ANG также способствуют тучные клетки, накапливающиеся в окружающей опухоль строме [20]. Другой источник ANG – микровезикулы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток в условиях гипоксии. Основная их функция – образование новых кровеносных сосудов [20]. Установлено, что ANG индуцирует васкулогенную мимикрию клеток фибросаркомы HT1080, способствуя ангиогенезу опухоли и метастазированию через кровеносные сосуды [24].

Измерение уровня ANG в сыворотке крови целесообразно для оценки риска и прогнозирования течения различных онкологических заболеваний. Уровни ANG в сыворотке крови различаются в зависимости от стадии, типа рака и проведения соответствующего лечения. Так, при солидных опухолях регистрировались повышенные уровни ANG в сыворотке крови, что указывает на неблагоприятный прогноз [20]. Установлено, в процессе эволюционирования эпителиальных клеток предстательной железы от доброкачественного к инвазивному фенотипу в них значительно повышается ANG [53]. Обсуждаются предложения использования ANG в качестве клинического маркера для детекции рецидива опухоли и для оценки проводимой терапии.

Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой процесс, при котором эпителиальные

клетки теряют свою апикально-базальную полярность, меняют свой фенотип на мезенхимальное состояние и демонстрируют снижение межклеточной адгезии. Это приводит к усилению межклеточной адгезии с внеклеточным матриксом, приобретая при этом инвазивные и мезенхимоподобные свойства. В тканях плоскоклеточного рака легкого высокая экспрессия ANG положительно коррелировала с экспрессией мезенхимальных маркеров и отрицательно – с эпителиальными маркерами. Виментин и TGF- β 1 играют важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе и являются ключевыми регуляторами миграции мезенхимальных клеток. Сверхэкспрессия ANG приводит к повышению регуляции виментина, TGF- β 1 и N-кадгерина и снижению уровня E-кадгерина и β -катенина, указывая на то, что ANG способствует инвазии и метастазированию рака легких, индуцируя эпителиально-мезенхимальный переход [54].

ANG может также способствовать пролиферации, инвазии, миграции и эпителиально-мезенхимальному переходу опухолевых клеток путем расщепления зрелых тРНК с образованием тирНК, которые способствуют пролиферации и апоптозу клеток, экспрессии генов и посттранскрипционной модификации, киназной активности и трансляции [55].

ANG связывается с рецепторами, ассоциированными с эндотелиальными клетками сосудов, способствуя опухолевому ангиогенезу, а специфическое связывание ANG с рецептором тирозинкиназного типа (RTK) Tie-2 на поверхности эндотелиальных клеток приводит к фосфорилированию и диссоциации периваскулярных клеток Сертоли. Это способствует формированию сосудистых структурных каналов миграции, а также активации и миграции сосудистых эндотелиальных клеток, ремоделированию сосудов и образованию неоваскулярных отростков, которые, в свою очередь, увеличивают перфузионный поток крови [56]. ANG индуцирует ангиогенез в ткани рака молочной железы через активацию протеинкиназы B/Akt путем связывания с ее рецептором (белок 3, содержащий только четыре с половиной LIM, FHL3) на эндотелиальных клетках или проникая в клетки посредством эндоцитоза и подвергаясь ядерной транслокации. Ядерная транслокация ANG важна для ангиогенеза, инициируемого другими ангиогенными факторами (например, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF)). Действительно, если ANG блокируется, эти факторы могут потерять свою ангиогенную функцию [57].

ANG способен регулировать чувствительность злокачественных опухолей к лучевой и химиотерапии. Радиация может разрушить кровеносные сосуды, которые снабжают опухоль питательными веще-

ствами и кислородом, играя жизненно важную роль в ликвидации рака [57]. Исследования показывают, что сочетание лучевой терапии и антиангиогенных препаратов имеет синергический эффект, а ингибиторы ANG вместе с лучевой терапией обещают снизить частоту рецидивов после лучевой терапии опухолей и повысить выживаемость [58–60]. Однако конкретные молекулярные механизмы этого эффекта требуют дальнейшего выяснения. Исследования также показали, что ANG обладает функцией устойчивости к лучевой терапии (RT). Используя набор антител к человеческим цитокинам RayBio, одновременно исследовали 297 уровней белка и анализировали кондиционированную среду из HONE1 и HONE1-IR-резистентных клеток карциномы носоглотки. Экспрессия ANG была значительно выше в клетках HONE1-IR, обработанных облучением в дозе 4 Гр, что индуцировало устойчивость клеток рака носоглотки к радиации и снижало безрецидивную и общую выживаемость у пациентов с раком носоглотки [61].

ANG является лигандом рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и может действовать как биомаркер для прогнозирования чувствительности к ингибитору тирозинкиназы EGFR эрлотинибу у пациентов с раком поджелудочной железы. В этом контексте ANG связан со сниженной чувствительностью к лечению эрлотинибом как *in vitro*, так и *in vivo*. В одной группе пациентов высокие уровни ANG в плазме у пациентов с раком поджелудочной железы были положительно связаны с ответом на лечение эрлотинибом. Q93 ANG необходим для эффективного связывания и активации EGFR. Активация оси ANG-EGFR делает опухоли более чувствительными к лечению эрлотинибом, а блокдаун ANG снижает чувствительность к лечению эрлотинибом и поддерживает образование колоний и жизнеспособность клеток [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ANG представляет собой многофункциональный белок с разнообразными механизмами действия. С одной стороны, ANG активно участвует в иницировании и прогрессировании рака, способствуя неоваскуляризации опухоли, осуществляет регулирование пролиферации, инвазии, миграции и чувствительности к радиохимиотерапии некоторых типов раковых клеток, с другой стороны, является репаративным агентом с выраженным противовоспалительным действием. Однако открытым остается вопрос: при каких условиях ранозаживляющие свойства ANG меняются на канцерогенные? Это дает перспективы для дальнейшего его изучения в фундаментальной онкологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wee P., Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers (Basel)*. 2017;9(5):52–65. DOI: 10.3390/cancers9050052.
2. Schenck K., Schreurs O., Hayashi K., Helgeland K. The role of nerve growth factor (NGF) and its precursor forms in oral wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):386–398. DOI: 10.3390/ijms18020386.
3. Hume R.D., Deshmukh T., Doan T., Shim W.J., Kanagalingam S., Tallapragada V. et al. PDGF-AB reduces myofibroblast differentiation without increasing proliferation after myocardial infarction. *JACC. Basic to Translational Science*. 2023;8(6):658–674. DOI: 10.1016/j.jacbs.2022.11.006
4. Yamakawa S., Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing. *Burns & Trauma*. 2019;7:10–17. DOI: 10.1186/s41038-019-0148-1.
5. Mihaylova Z., Tsikandelova R., Sanimirov P., Gateva N., Mitev V., Ishkitiev N. Role of PDGF-BB in proliferation, differentiation and maintaining stem cell properties of PDL cells *in vitro*. *Archives of Oral Biology*. 2018;85:1–9. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.09.019.
6. Heldin C.H., Lennartsson J., Westermark B. Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis. *Journal of Internal Medicine*. 2018;283(1):16–44. DOI: 10.1111/joim.12690.
7. Lyons S.M., Fay M.M., Akiyama Y., Anderson P.J., Ivanov P. RNA biology of angiogenin: current state and perspectives. *RNA Biology*. 2017;14(2):171–178. DOI: 10.1080/15476286.2016.1272746.
8. Lugano R., Ramachandra M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77:1745–1770. DOI: 1007/s00018-019-03351-7.
10. Isali I., Al-Sadawi M.A.A., Qureshi A., Khalifa A.O., Agrawal M.K., Shukla S. Growth factors involve in cellular proliferation, differentiation and migration during prostate cancer metastasis. *International Journal of Cell Biology*. 2019;2(1-2):1–13.
11. Fernández-Guarino M., Hernández-Bule M.L., Bacci S. Cellular and molecular processes in wound healing. *Biomedicines*. 2023;11(9):2526–2532. DOI: 10.3390/biomedicines11092526.
12. Yurina N.V., Ageeva T.A., Goryachkin A.M., Varaksin N. Effects of recombinant angiogenin on collagen fiber formation and angiogenesis in the dermis of Wistar rats. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2021;14:187–196. DOI: 10.2147/CCID.S294825.
13. Sultana M.F., Abo H., Kawashima H. Human and mouse angiogenins: emerging insights and potential opportunities. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:1022945. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1022945.
14. Marzo T., Ferraro G., Cucci L.M., Pratesi A., Hansson Ö., Satriano C. et al. Oxaliplatin inhibits angiogenin proliferative and cell migration effects in prostate cancer cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2021;226:111657. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111657.
15. Naletova I., Cucci L., D'Angeli F., Anfuso C., Magri A., Mendola D. et al. A tunable nanoplatform of nanogold function-

- alised with angiogenin peptides for anti-angiogenic therapy of brain tumours. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1322–1350. DOI: 10.3390/cancers11091322.
16. Hoang T.T., Raines R.T. Molecular basis for the autonomous promotion of cell proliferation by angiogenin. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(2):818–831. DOI: 10.1093/nar/gkw1192.
 17. Kastberg L.L., Barbera A.R., Jensen M.K., Workman C.T. Burden imposed by heterologous protein production in two major industrial yeast cell factories: identifying sources and mitigation strategies. *Frontiers in Fungal Biology*. 2022;3:827704. DOI: 10.3389/ffunb.2022.827704.
 18. Mastropietro G., Aw R., Polizzi K.M. Expression of proteins in *Pichia pastoris*. *Methods in Enzymology*. 2021;660:53–80. DOI: 10.1016/bs.mie.2021.07.004.
 19. Пуртов А.А., Мамаев А.Л. Рекомбинантная плазмида для экспрессии в дрожжах *Pichia pastoris* гена химерного белка ангиогенина человека и штамм дрожжей *Pichia pastoris* – продуцент рекомбинантного химерного белка ангиогенина человека. Российская Федерация RU 2658758. 2017.10.02 ООО «Лаборатория ангиофарм».
 20. Yu D., Cai Y., Zhou W., Sheng J., Xu Z. The Potential of Angiogenin as a Serum Biomarker for Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2018;15(2018):1984718. DOI: 10.1155/2018/1984718.
 21. Garnett E.R., Raines R.T. Emerging biological functions of ribonuclease 1 and angiogenin. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2022;57(3):244–260. DOI: 10.1080/10409238.2021.2004577.
 22. Mao M., Chen W., Ye D. Research progress on the structure, function, and use of angiogenin in malignant tumours. *Heliyon*. 2024;10(9):e30654. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30654.
 23. Stillinovic M., Sarangdhar M.A., Andina N., Tardivel A., Greub F., Bambaci G. et al. Ribonuclease inhibitor and angiogenin system regulates cell type-specific global translation. *Science Advances*. 2024;10(22):eadl0320. DOI: 10.1126/sciadv.adl0320.
 24. Jinghao S., Zhengping X. Three decades of research on angiogenin: a review and perspective. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2016;48(5):399–410. DOI: 10.1093/abbs/gmv131.
 25. Gupta S., Chittoria R.K., Chavan V., Aggarwal A., Reddy L.C., Mohan P.B. et al. Role of burn blister fluid in wound healing. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2021;14(3):370–373. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_90_19.
 26. Rajala R. How big is the endothelium? Comment on “Spatial and temporal dynamics of the endothelium”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(10):2634–2635. DOI: 10.1111/jth.15469.
 27. Lyons S.M., Fay M.M., Akiyama Y., Anderson P.J., Ivanov P. RNA biology of angiogenin: Current state and perspectives. *RNA Biology*. 2017;14(2):171–178. DOI: 10.1080/15476286.2016.1272746.
 28. Cucci L.M., Satriano C., Marzo T., La Mendola D. Angiogenin and copper crossing in wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10704. DOI: 10.3390/ijms221910704.
 29. Cong X., Cremer C., Nachreiner T., Barth S., Carloni P. Engineered human angiogenin mutations in the placental ribonuclease inhibitor complex for anticancer therapy: Insights from enhanced sampling simulations. *Protein Science*. 2016;25(8):1451–1460. DOI: 10.1002/pro.2941.
 30. Sarangdhar M.A., Allam R. Angiogenin (ANG)-ribonuclease inhibitor (RNH1) system in protein synthesis and disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1287–1293. DOI: 10.3390/ijms22031287.
 31. Janik S., Bekos C., Hacker P., Raunegger T., Schiefer A.I., Müllauer L. et al. Follistatin impacts tumor angiogenesis and outcome in thymic epithelial tumors. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17359. DOI: 10.1038/s41598-019-53671-8.
 32. Huang Z., Yu C., Yu L., Shu H., Zhu X. The Roles of FHL3 in Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:887828. DOI: 10.3389/fonc.2022.887828.
 33. Shi P., Xu J., Cui H. The Recent Research Progress of NF- κ B signaling on the proliferation, migration, invasion, immune escape and drug resistance of glioblastoma. *International Journal of Molecular*. 2023;24(12):10337. DOI: 10.3390/ijms241210337.
 34. Wang Y.N., Lee H.H., Chou C.K., Yang W.H. Angiogenin/ribonuclease 5 Is an EGFR ligand and a serum biomarker for erlotinib sensitivity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(4):752–769.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.02.012.
 35. Hoang T.T., Johnson D.A., Raines R.T., Johnson J.A. Angiogenin activates the astrocytic Nrf2/antioxidant-response element pathway and thereby protects murine neurons from oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(41):15095–15103. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008491.
 36. Yeo K.J., Jee J.G., Hwang E., Kim E.H., Jeon Y.H., Cheong H.K. Interaction between human angiogenin and the p53 TAD2 domain and its implication for inhibitor discovery. *FEBS Letters*. 2017;591(23):3916–3925. DOI: 10.1002/1873-3468.12899.
 37. Bultman K., Uebersohn A., Dickson K. Angiogenin interacts with heat shock factor 1. *FASEB Journal*. 2015;29:sp880.30. DOI: 10.1096/fasebj.29.1_supplement.880.30.
 38. Loveland A.B., Koh C.S., Ganesan R., Jacobson A., Korostelev A.A. Structural mechanism of angiogenin activation by the ribosome. *Nature*. 2024;630(8017):769–776. DOI: 10.1038/s41586-024-07508-8.
 39. Su Z., Kuscic C., Malik A., Shibata E., Dutta A. Angiogenin generates specific stress-induced tRNA halves and is not involved in tRF-3-mediated gene silencing. *The Journal of Biological Chemistry*. 2019;294(45):16930–16941. DOI: 10.1074/jbc.RA119.009272.
 40. Rashad S., Niizuma K., Tominaga T. tRNA cleavage: a new insight. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(1):47–52. DOI: 10.4103/1673-5374.264447.
 41. Fu M., Gu J., Wang M., Zhang J., Chen Y., Jiang P. et al. Emerging roles of tRNA-derived fragments in cancer. *Molecular Cancer*. 2023;22(1):30–36. DOI: 10.1186/s12943-023-01739-5.
 42. Guzzi N., Bellodi C. Novel insights into the emerging roles of tRNA-derived fragments in mammalian development. *RNA Biology*. 2020;17(8):1214–1222. DOI: 10.1080/15476286.2020.1732694.
 43. Weng C., Dong H., Mao J., Lang X., Chen J. characterization and function of the interaction of angiogenin with alpha-ac

- tinin 2. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:837971. DOI: 10.3389/fmolb.2022.837971.
44. Bharadwaj A.G., Holloway R.W., Miller V.A., Waisman D.M. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1838–1845. DOI: 10.3390/cancers13081838.
45. Kushwaha A., Goswami L., Kim B.S. Nanomaterial-based therapy for wound healing. *Nanomaterials (Basel)*. 2022;12(4):618–630. DOI: 10.3390/nano12040618.
46. Veith A.P., Henderson K., Spencer A., Sligar A.D., Baker A.B. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;146:97–125. DOI: 10.1016/j.addr.2018.09.010.
47. Weng C., Dong H., Bai R., Sheng J., Chen G., Ding K. et al. Angiogenin promotes angiogenesis via the endonucleolytic decay of miR-141 in colorectal cancer. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*. 2022;27:1010–1022. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.01.017.
48. Yang H., Yuan L., Ibaragi S., Li S., Shapiro R., Vanli N. et al. Angiogenin and plexin-B2 axis promotes glioblastoma progression by enhancing invasion, vascular association, proliferation and survival. *British Journal of Cancer*. 2022;127(3):422–435. DOI: 10.1038/s41416-022-01814-6.
49. Mao M., Chen W., Ye D. Research progress on the structure, function, and use of angiogenin in malignant tumours. *Heliyon*. 2024;10(9):e30654. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30654.
50. Manuelli V., Pecorari C., Filomeni G., Zito E. Regulation of redox signaling in HIF-1-dependent tumor angiogenesis. *The FEBS Journal*. 2022;289(18):5413–5425. DOI: 10.1111/febs.16110.
51. Marei H.E., Althani A., Afifi N., Hasan A., Caceci T., Cifola I. et al. Glioma extracellular vesicles for precision medicine: prognostic and theragnostic application. *Discover Oncology*. 2022;13(1):49. DOI: 10.1007/s12672-022-00514-0.
52. Bárcena C., Stefanovic M., Tutusaus A., Martinez-Nieto G.A., Martinez L., García-Ruiz C. et al. Angiogenin secretion from hepatoma cells activates hepatic stellate cells to amplify a self-sustained cycle promoting liver cancer. *Scientific Reports*. 2015;5:7916. DOI: 10.1038/srep07916.
53. González L.O., Eiro N., Fraile M., Beridze N., Escaf A.R., Escaf S. et al. Prostate cancer tumor stroma: responsibility in tumor biology, diagnosis and treatment. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4412. DOI: 10.3390/cancers14184412.
54. Xu L., Yan Y., Xue X., Li C.G., Xu Z.Y., Chen H.Z. Angiogenin elevates the invasive potential of squamous cell lung carcinoma cells through epithelial-mesenchymal transition. *Oncology Reports*. 2016;36(5):2836–2842. DOI: 10.3892/or.2016.5107.
55. Li S., Shi X., Chen M., Xu N. Angiogenin promotes colorectal cancer metastasis via tiRNA production. *International Journal of Cancer*. 2019;145(5):1395–1407. DOI: 10.1002/ijc.32245.
56. Duran C.L., Borriello L., Karagiannis G.S., Entenberg D., Oktay M.H., Condeelis J.S. Targeting Tie2 in the tumor microenvironment: from angiogenesis to dissemination. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5730. DOI: 10.3390/cancers13225730.
57. Li Y., Qu X., Cao B., Yang T., Bao Q., Yue H. et al. Selectively suppressing tumor angiogenesis for targeted breast cancer therapy by genetically engineered phage. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*. 2020;32(29):e2001260. DOI: 10.1002/adma.202001260.
58. Rani V., Prabhu A. Combining angiogenesis inhibitors with radiation: advances and challenges in cancer treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2021;27(7):919–931. DOI: 10.2174/1381612826666201002145454.
59. Li D., Weng S., Zhong C., Xu D., Yuan Y. Risk of second primary cancers among long-term survivors of breast cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1426–1435. DOI: 10.3389/fonc.2019.01426.
60. Procaccio L., Damuzzo V., Di Sarra F., Russi A., Todino F., Dadduzio, V. et al. Safety and tolerability of anti-angiogenic protein kinase inhibitors and vascular-disrupting agents in cancer: focus on gastrointestinal malignancies. *Drug Safety*. 2019;42(2):159–179. DOI: 10.1007/s40264-018-0776-6.
61. Guo S., Liang Y., Liu L., Chen Q., Wen Y., Liu S. et al. Increased angiogenin expression correlates with radiation resistance and predicts poor survival for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:627935. DOI: 10.3389/fphar.2021.627935.
62. Wang Y.N., Lee H.H., Chou C.K., Yang W.H., Wei Y., Chen C.T. et al. Angiogenin/ribonuclease 5 is an EGFR ligand and a serum biomarker for erlotinib sensitivity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(4):752–769. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.02.012.

Информация об авторах

Михалев Дмитрий Евгеньевич – ассистент, кафедра стоматологии, СибГМУ, г. Томск, dm199412@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0647-3576>

Коротенко Сергей Николаевич – аспирант, кафедра стоматологии, СибГМУ, г. Томск, dr.korotenko@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0008-7371-318X>

Ломовских Анастасия Юрьевна – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, anastasia17070316@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-7162-1475>

Байдик Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии, СибГМУ, г. Томск, olgabaidik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4748-4175>

(✉) **Михалев Дмитрий Евгеньевич**, dm199412@gmail.com

Поступила в редакцию 01.07.2024;
одобрена после рецензирования 09.17.2024;
принята к публикации 12.09.2024