

УДК 577.112:615.27:616.379-008.64:611.1

©Коллектив авторов

РОЛЬ АНГИОСТАТИНОВ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.А. Тихомиров¹, С.И. Шрам^{2}, Т.В. Гриненко¹*

¹Институт биохимии им. А.В. Палладина Национальной академии наук Украины,
Киев, Украина

²Институт молекулярной генетики Российской Академии Наук,
пл. Академика Курчатова, 2, 123182 Москва; тел.: +7(499)196-0213;
эл. почта: shram@img.ras.ru

Процесс образования новых кровеносных сосудов из предсуществующих (ангиогенез) регулируется большим количеством факторов пептидной природы. Нарушение баланса про- и антиангиогенных факторов при диабете является главной причиной сосудистых нарушений, ведущих к развитию различных осложнений. Ангиостатины, представляющие собой крингл-содержащие фрагменты плазминогена/плазмина, являются мощными физиологическими ингибиторами неоваскуляризации. В данном обзоре систематизированы и проанализированы имеющиеся в литературе данные относительно особенностей образования и функционирования ангиостатинов при сахарном диабете. Также обсуждается роль ангиостатинов в патогенезе ряда распространенных диабетических осложнений (ретинопатий, нефропатий и сердечно-сосудистых патологий).

Ключевые слова: ангиостатины, крингловые домены, плазминоген, сахарный диабет, сосудистые нарушения.

ВВЕДЕНИЕ

Ангиогенез представляет собой процесс образования новых кровеносных сосудов из предсуществующих. В нормально функционирующем взрослом организме интенсивность процессов сосудобразования минимальна. Активация данного процесса наблюдается только при пролиферации эндометрия, созревании фолликула, жёлтого тела и плаценты, а также при заживлении ран, регенерации повреждённых тканей

и стимулированной ишемией коллатерализации сосудов. Ангиогенез строго контролируется большим количеством про- (VEGF, PDGF, bFGF, EGF, MMP, фибриноген, фибронектин и др.) и антиангиогенных (AS, ES, TSP-1, PF4, PEDF, TGF- β 1, PAI-1, α_2 -AP, TIMP и др.) факторов [1-3]. Нарушение ангиогенного баланса способствует развитию различных патологий. Наиболее полно изучены механизмы патологического ангиогенеза при опухолеобразовании и метастазировании [4, 5], атеросклерозе [6], язвенной болезни [7] и некоторых аутоиммунных

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ГРБ – гематоретинальный барьер; ДН – диабетическая нефропатия; ДР – диабетическая ретинопатия; К – крингл; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; α_2 -AP – α_2 -антиплазмин; AGE – конечные продукты гликирования; AS – ангиостатины; bFGF – основной фактор роста фибробластов; EGF – эпидермальный фактор роста; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; ES – эндостатины; HGF – фактор роста гепатоцитов; HIF-1 α – гипоксия-индуцируемый фактор; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1; IL-1 β – интерлейкин-1 β ; MCP-1 – моноцитарный хемотоксический белок-1; MMP – матриксные металлопротеиназы; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1; PDGF – фактор роста тромбоцитов; PEDF – пигментный фактор эпителиального происхождения; PF4 – тромбоцитарный фактор 4; Pg – плазминоген; PKC – протеинкиназа C; Pm – плазмин; rAAV – рекомбинантный вектор на основе аденоассоциированного вируса; STZ – стрептозотцин; TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ; t-PA – тканевой активатор плазминогена; TSP 1 – тромбоспондин 1; u-PA – активатор плазминогена урокиназного типа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

* – адресат для переписки

заболеваниях [8, 9]. Как известно, возникающие при сахарном диабете сосудистые нарушения являются главными причинами развития ряда осложнений: полинейропатии, ретинопатии, нефропатии, сердечно-сосудистых патологий [10]. Состояние гипергликемии, сопровождающееся повреждением и дисфункцией эндотелиоцитов и активацией воспалительных процессов, сочетается также с нарушениями функционирования системы гемостаза и дисбалансом регуляторной системы, контролирующей ангиогенез [11]. Проводимые в настоящее время исследования патогенетических механизмов развития дисфункции эндотелия при диабете чрезвычайно важны для разработки новых подходов к лечению и коррекции сосудистых нарушений [12].

Последние два десятилетия особое внимание исследователей привлекают к себе протеолитические фрагменты плазминогена (Pg) – ангиостатины (AS), считающиеся одними из наиболее мощных эндогенных ингибиторов ангиогенеза. Ещё в первых работах по изучению их физиологических эффектов было обнаружено, что AS продуцируются клетками опухолей различных типов в результате ограниченного протеолиза Pg и являются факторами, сдерживающими прогрессию первичной опухоли и подавляющими её метастазирование [13, 14]. Было установлено, что статическое действие AS на опухоль основано на их способности угнетать пролиферацию эндотелиальных клеток [15]. На сегодняшний день получены данные об опосредованных эффектах AS, которые реализуются через регуляцию ими синтеза факторов роста и цитокинов [16, 17]. Благодаря многочисленным исследованиям, в настоящее время стало очевидным, что AS выполняют более широкие физиологические функции, чем полагали ранее [18, 19]. Был идентифицирован целый ряд клеток, продуцирующих AS в норме, а также получена информация об изменении их уровней не только при онкологических, но и при ряде других заболеваний [20-22]. Большой интерес представляют данные, указывающие на то, что нарушение активаторно-ингибиторного баланса протеиназ, участвующих в образовании AS из Pg, может играть ведущую роль в этиологии ряда диабетических осложнений [23]. Например, недостаточность локальной выработки AS при гипергликемии обуславливает активацию роста микрососудов в сетчатке, приводящую к прогрессированию ретинопатии [24]. В противоположность этому, интенсивная генерация AS в тканях миокарда, стенок аорты и коронарных артерий препятствует формированию сосудистых коллатералей

и рассматривается как важнейшее этиологическое звено при развитии ишемической болезни сердца и риска инфаркта миокарда у диабетиков [25]. Дефицит AS в почках на ранних этапах развития диабетической нефропатии и аномально высокое их содержание на терминальной стадии патологии, в комплексе с дисбалансом других регуляторов ангиогенеза, является одной из причин возникновения тяжёлых функциональных нарушений в почках [26, 27]. Однако, сведения, касающиеся молекулярных механизмов вовлечения AS в патогенез сосудистых патологий при диабете, носят фрагментарный и, зачастую, противоречивый характер. Между тем, четкое понимание общих закономерностей, и специфических механизмов, связанных с участием AS в процессах развития дисфункции эндотелия и воспалительных реакций, сопровождающих диабет, имеют большое значение для развития методов диагностики и терапии различных осложнений сахарного диабета.

В данном обзоре предпринята попытка систематизировать и проанализировать имеющиеся в современной литературе данные относительно особенностей образования AS в различных органах и тканях при диабете, их вовлечённости в молекулярные механизмы развития таких диабетических осложнений, как ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистые заболевания, и перспективности использования AS в качестве принципиально новых агентов для профилактики и лечения ряда осложнений сахарного диабета.

1. АНГИОСТАТИНЫ – ПРОДУКТЫ ОГРАНИЧЕННОГО ПРОТЕОЛИЗА ПЛАЗМИНОГЕНА

Pg является проферментом плазмина (Pm; КФ 3.4.21.7) – ключевой протеиназы фибринолитической системы. Исходя из современных данных, физиологическая роль системы Pg/Pm не ограничивается их фибринолитическим действием. Связывание Pg с белками-рецепторами и его последующее превращение в Pm на поверхности клеток обеспечивают участие этих белков в регуляции множества клеточных процессов, как в норме, так и в условиях патологии (ремоделирование тканей, ангиогенез, воспаление, онкогенез и др.) [28-30]. Pg обнаружен в различных органах и тканях человека, но больше всего его содержится в плазме крови (около 0,2 мкМ) [31]. Pg наиболее интенсивно синтезируется гепатоцитами печени, однако его мРНК обнаружена также и в других тканях [32]. Нативная форма Pg (Glu-Pg) представляет

собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой (Mm) 92 кДа, состоящий из 791 аминокислотных остатков (а.о.) (Glu1–Asp791) и содержащий до 2% углеводов. Молекула Pg состоит из семи доменов, включающих N-концевой пептид (NTP), пять крингловых доменов (K1–K5) и C-концевой серин-протеиназный домен (SP) [33, 34].

Превращение Pg в Pm происходит за счёт расщепления пептидной связи Arg561–Val562 тканевым активатором плазминогена (t-PA) или активатором Pg урокиназного типа (u-PA) [35]. При этом в образующейся таким образом молекуле Pm формируется активный центр, ключевую роль в котором играют His603, Asp646 и Ser741 [36]. Внутримолекулярные взаимодействия между NTP и K5 способствуют поддержанию компактной закрытой конформации Pg [37]. Гидролиз Pm пептидной связи Lys77–Lys78 приводит к отщеплению NTP и образованию Lys-Pg (Lys78–Asn791), который имеет вытянутую открытую конформацию и более легко активируется до Pm, чем Glu-Pg [38].

Крингловым доменам характерна относительно высокая степень гомологии. Каждый крингл-домен состоит в среднем из 80 а.о. и стабилизирован тремя дисульфидными связями. Крингловые домены содержат специфические сайты связывания с ω -аминокарбоновыми кислотами (лизин, 6-аминогексановой кислотой и др.), так называемые лизинсвязывающие участки [39]. В настоящее время установлены тонкие структурные различия и лигандная специфичность этих участков в каждом из пяти крингловых доменов [40]. Крингловые домены принимают участие во взаимодействии Pg/Pm с различными белками плазмы крови (фибриногеном, фибрином, антиплазмином (α_2 -AP), богатым гистином гликопротеином, тетрапептином, тромбоспондином), белками плазматических мембран эндотелиоцитов и клеток крови, за исключением эритроцитов, а также белками межклеточного матрикса (фибронектином, ламинином) [41–44]. Установлена их важная роль в механизмах, регулирующих скорость разрушения фибриновых сгустков Pm [45].

Фрагменты Pg, содержащие различный набор крингловых доменов, могут быть получены *in vitro* в изолированном виде с помощью ограниченного протеолиза панкреатической эластазой [46], химотрипсином [47], пепсином [48], металлопротеиназами [49] и Pm (при высоких значениях pH) [50] (рис. 1).

В течение двух последних десятилетий было установлено, что фрагменты Pg/Pm,

содержащие крингловые домены, выполняют специфические функции, не свойственные молекуле-предшественнику. Первые сведения об их способности ингибировать ангиогенез были получены в 1994 г. O'Reilly с коллегами в ходе исследования причин интенсивной неоваскуляризации и роста метастазов после оперативного удаления первичной опухоли [13]. Из мочи мышей с трансплантированной карциномой лёгких Льюиса был выделен белок, который проявлял противоопухолевую активность. Он оказался идентичен фрагменту Pg, состоящему из первых четырёх крингловых доменов. Выделенный белок проявлял сильные антиангиогенные свойства – полностью останавливал рост новых сосудов в разросшейся метастазирующей опухоли. В настоящее время термин “ангиостатины” употребляется в отношении целой группы крингл-содержащих фрагментов Pg (K1-3, K2-3, K1-4, K1-4.85, K1-5), а также отдельных кринглов, которые оказывают влияние на ангиогенез. В основе ингибирования этого процесса лежит способность фрагментов Pg подавлять пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов. Изолированные фрагменты, полученные путём протеолиза, а также рекомбинантные белки, проявляли различную активность (таблица). Так, было показано, что K5 способен эффективно подавлять как пролиферацию, так и миграцию эндотелиоцитов, тогда как K1-3 и K1-4 избирательно действовали только на пролиферацию или на миграцию этих клеток. Наибольшую антипролиферативную активность проявляют K1-5 и продукт протеолиза Pm, содержащий первые четыре крингловых домена и 85% аминокислотной последовательности K5 (K1-4,85). Они ингибируют пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов в пикомолярных концентрациях. Нарушение структурной целостности первых четырёх крингловых доменов восстановлением дисульфидных связей приводило к потере ими активности, тогда как восстановление K5 – стимулировало её. Приведенные данные свидетельствуют о том, что биологическая активность фрагментов значительно зависит от структуры крингловых доменов, а их эффекты могут быть реализованы посредством разных молекулярных механизмов.

На поверхности плазматической мембраны эндотелиоцитов идентифицировано по меньшей мере семь белков-мишеней AS: F_1F_0 -АТФ-синтаза, ангиотензин, интегрин $\alpha_v\beta_3$, аннексин II, HGF-рецептор (c-met), протеогликан NG2, β -актин [15, 57]. Установлено, что связывание AS с АТФ-синтазой приводит к индукции апоптоза. Однако, молекулярные события, последующие за их взаимодействием с другими

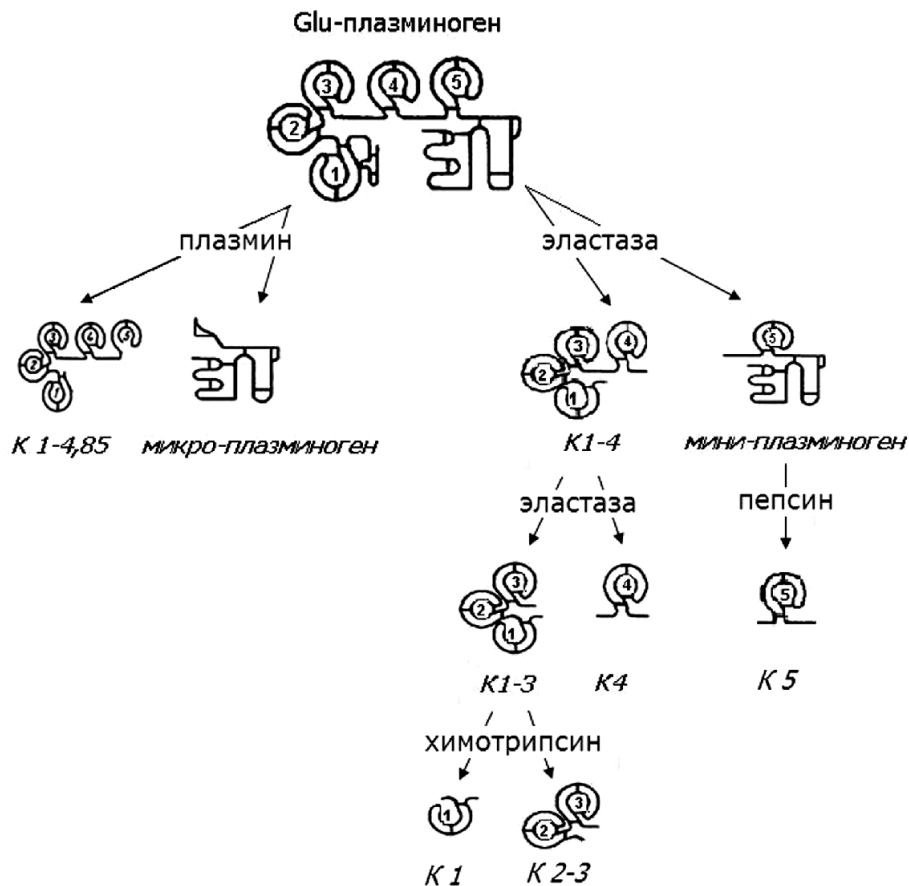


Рисунок 1. Схема строения плазминогена и образования некоторых ангиостатинов в результате его ограниченного протеолиза различными протеиназами.

Таблица. Влияние фрагментов плазминогена (ангиостатинов) на пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов [51-56].

Фрагменты плазминогена	Подавление пролиферации эндотелиоцитов		Подавление миграции эндотелиоцитов	
	Эффект	IC ₅₀ , нМ	Эффект	IC ₅₀ , нМ
K1	+	320	+/-	> 1000
K2	+	< K1, K3	+	> 100
K3	+	460	+	> 100
K4	-	-	+	500
K5	+++	50	+++	50
K1-3	+++	70	+/-	> 1000
K2-3	+	≈ K2	++	100
K1-4	++	135	+++	50
K1-4,85	+++	10	+++	0,05
K1-5	+++	0,05	+	600

молекулярными мишенями и затрагивающие различные сигнальные пути, требуют дальнейшего детального изучения. Подавление активации эндотелиоцитов под действием AS также может происходить опосредованно. AS являются физиологическими антагонистами VEGF и вовлечены в процесс регуляции экспрессии данного индуктора ангиогенеза.

Так, показано, что AS способствуют снижению уровня VEGF [58] и ингибируют VEGF/bFGF-индуцированную активацию митоген-активируемых киназ ERK1 и ERK2 [59]. В клетках капилляров сетчатки AS одновременно снижают уровень VEGF и стимулируют выработку ещё одного мощного супрессора ангиогенеза – PEDF [60].

Антиангиогенное действие крингл-содержащих фрагментов Pg определяет их противоопухолевую активность. Эффективность действия AS продемонстрирована на ряде экспериментальных моделей опухолеобразования у мышей: гемангиоэндотелиоме, глиоме, раке печени, лёгких, молочной железы, яичника, колоректальном раке. Вместе с тем, высокий клиренс большинства AS при системном введении, обусловленный, прежде всего, быстротой их элиминацией почками, требует регулярного введения данных ангиостатиков в высоких дозах для достижения значимого терапевтического эффекта. Разработка подходов, повышающих эффективность ангиостатического действия фрагментов Pg, является одним из приоритетных направлений в терапии онкологических заболеваний и ряда сосудистых нарушений [61].

Образование AS из плазминогена *in vivo* происходит в плазме крови, во внеклеточном матриксе и на поверхности клеток в результате действия металлопротеиназ (MMP)-2, -3, -7, -9, -12 и -19, а также катепсина D (K1-4), MMP-3 (K5) и эластазы нейтрофилов (K1-3) [62]. Сериновая протеиназа с Mm 13 кДа, секретируемая клетками глиомы, приводит к образованию K1-5. Источником AS в организме может служить Pm, образующийся на поверхности клеток из Pg, активированного t-PA или u-PA. Аутолиз Pm с образованием K1-4,85 наблюдали в присутствии фосфоглицераткиназы, секретируемой клетками фибросаркомы HT1080, и цистеина или восстановленного глутатиона в качестве доноров сульфгидрильных групп [63]. Образование AS путём аутолиза Pm, находящегося в комплексе с β -актином, экспонированным на поверхности плазматической мембраны, было обнаружено в культуре клеток опухоли простаты [64]. Предполагается, что генерация AS может иметь место на поверхности множества других клеток, презентующих актин (нормальных фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, тромбоцитов, макрофагов и др.) [65]. Таким образом, различные типы клеток способны к образованию AS либо путем секреции протеолитических ферментов, либо путём экспонирования на поверхности белков-кофакторов, которые вовлекаются в этот процесс.

С помощью высокочувствительных иммунохимических методов AS обнаружены в различных жидкостях организма человека: плазме и сыворотке крови, моче, асцитной и глазной жидкости. В норме в плазме крови они присутствуют в очень низких концентрациях (6-8 нМ) либо вообще не обнаруживаются [61].

При ряде онкологических заболеваний их уровень повышается и зависит от прогрессии опухоли [66].

Установлено, что AS проявляют широкий спектр фармакологической активности, и их эффекты не ограничиваются влиянием исключительно на эндотелиоциты. Обнаружено, что AS ингибируют HGF-индуцированную пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток *in vitro* и *in vivo* [67]. Фрагменты K1-4 и K1-3 влияют на миграцию нейтрофилов, индуцированную некоторыми хемокинами и HIV-Tat-белком [68]. Рекombинантный человеческий K1-3 снижает степень инфильтрации макрофагов в модели экспериментального атеросклероза. K1-3 дозозависимо блокирует хемоаттрактант-индуцированную миграцию мышечных макрофагов и моноцитов человека, нарушая процессы реорганизации актинового цитоскелета, лежащие в основе формирования филоподий/ламеллоподий и локомоции клеток [18]. Показано, что AS угнетают активность остеокластов, ингибируя тем самым резорбцию кости [69].

Широкий спектр модулирующих эффектов AS в отношении различных типов клеток указывает на вовлечение этих молекул в целый ряд нормальных и патофизиологических процессов. Установлено, что развитие патологий, связанных с активацией воспалительных процессов (ревматоидного артрита, сахарного диабета, псориаза, атеросклероза, язвенной болезни и др.), сопровождается качественными и количественными изменениями уровней AS [7-9, 70, 71]. Chavakis и коллегами впервые было установлено противовоспалительное/антиадгезивное действие AS, которое заключалось в ингибировании ими интегринопосредованной адгезии лейкоцитов с белками межклеточного матрикса и эндотелием, а также миграции лейкоцитов через эндотелий [72]. В этой же работе было показано, что AS снижают активацию NF κ B, а также ассоциированную с ним экспрессию тканевого фактора (TF) – мощного индуктора тромбогенеза. Данные наблюдения определяют перспективы использования AS как в качестве маркеров патологий различной этиологии, так и при разработке эффективных подходов для их терапии [73].

2. АНГИОСТАТИНЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ПОРАЖЕНИИ РОГОВИЦЫ

Ретинопатия с последующей дегенерацией жёлтого пятна развивается в 50-98% случаев у пациентов с сахарным диабетом в течение

15 лет после установления диагноза, и является наиболее распространенным диабетическим осложнением. Диабетическая ретинопатия (ДР) имеет несколько стадий развития, в каждой из которых проявляются определённые патологические факторы. На ранних стадиях развития ДР наблюдается возникновение микроаневризм, которые сопровождаются повышенной проницаемостью ГРБ. В дальнейшем патологическая картина усугубляется макулярным отёком, ишемическими изменениями (фокальной закупоркой капилляров), дилатацией венул, утолщением базальной мембраны, дегенерацией перицитов на фоне аномально высокого уровня пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток. Следует отметить, что клинические проявления ДР при диабете 1 типа и диабете 2 типа отличаются друг от друга: в первом случае чаще отмечают пролиферативную ангиоретинопатию, во втором – поражение жёлтого пятна (макулопатию). Главными проблемами при терапии данного осложнения являются отслоение сетчатки и внутриглазные кровотечения, поэтому профилактика неоваскуляризации сетчатки является приоритетным направлением [74].

Изменения на клеточном уровне, приводящим к нарушению ангиогенеза, предшествует сложный каскад перестроек метаболизма, в общем виде представленных на рисунке 2. Сетчатка является структурой с относительно высокой метаболической активностью, уровнем клеточного дыхания и потребностью в кислороде, поэтому диабет-индуцированная ишемия ткани может привести к необратимым последствиям. Известно, что в условиях пролонгированной гипергликемии и гипоксии происходит накопление конечных продуктов гликирования (AGE), которые являются мощными индукторами окислительного стресса. AGE запускают необратимые биохимические изменения в структуре белков, активируют эндотелиоциты и провоцируют фиброз диабетических тканей, а также вызывают избыточную продукцию свободных радикалов, в том числе АФК, которые, в свою очередь, активируют основные пути повреждения клеток. Известно, что АФК синергично с HIF-1 α , увеличивают экспрессию как VEGF, так и его рецептора. VEGF является мощным ангиогенным фактором, известным также под названием VPF (vascular permeability factor), по своему ангиогенному потенциалу в 50 тыс. раз превосходящему гистамин [75-77].

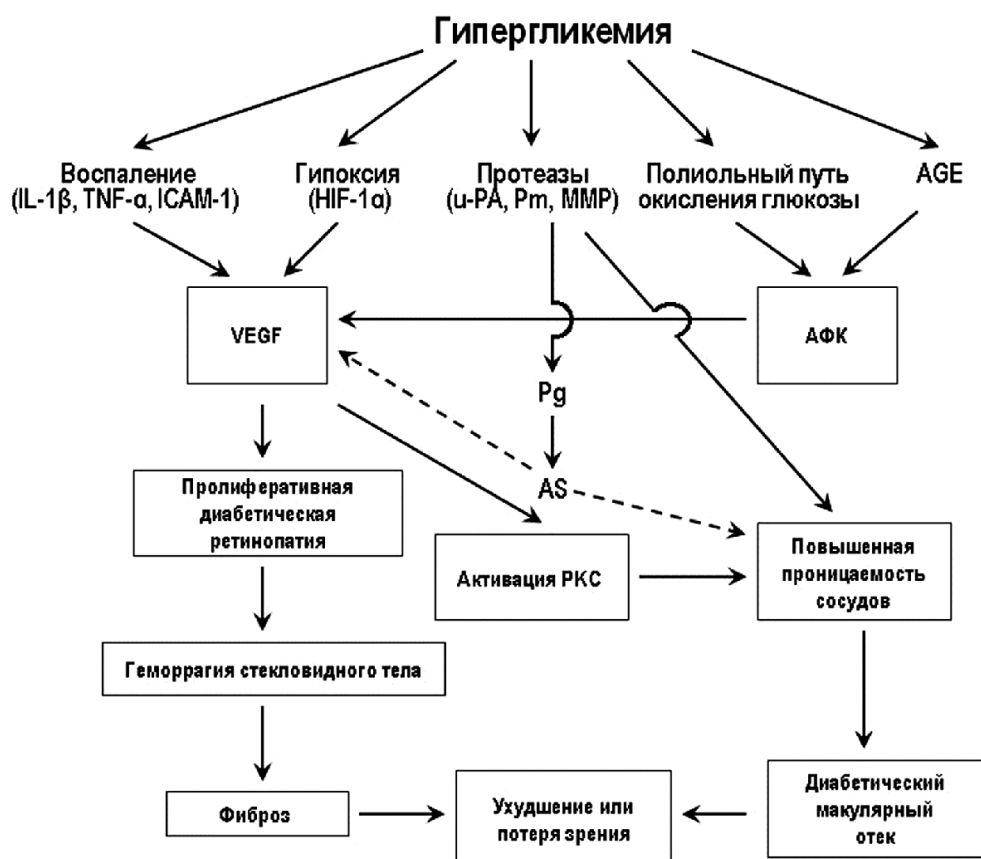


Рисунок 2. Воздействие ангиостатинов на основные патогенетические механизмы диабетической ретинопатии (—→ - активация или увеличение экспрессии, - - → - ингибирование) [76, 77].

VEGF способен увеличивать степень проницаемости микрососудов сетчатки, действуя даже в сверхнизких концентрациях [78]. Усиленная экспрессия VEGF в ишемизированной ткани сетчатки приводит к ускоренной пролиферации эндотелиоцитов, и как следствие, к формированию микрососудов с нарушенной структурой. Кроме того, предполагается, что VEGF индуцирует микроангиопатии в сетчатке, влияя на метаболизм белка плотных контактов окклюдина. VEGF активирует PKC, в частности, её изоформу PKC β . Фосфорилирование, anomальное перераспределение окклюдина, убиквитинирование и эндоцитоз этого белка, вызванные VEGF, влекут за собой нарушение структуры плотных контактов и в дальнейшем, увеличение проницаемости сосудов и дезинтеграцию ГРБ [79]. Показано, что введение в стекловидное тело диабетических крыс генно-инженерной конструкции для экспрессии ДНК, кодирующей K1-4, способствовало снижению уровня VEGF в сетчатке диабетических крыс, оказывало защитное действие на компоненты плотных контактов и, в конечном счете, приводило к нормализации структуры капилляров [24].

Дисбаланс системы регуляции ангиогенеза, в том числе за счёт нарушения множества обратных связей между её основными компонентами, приводит к развитию локальных сосудистых патологий. Например, активация MMP-2 и MMP-9, участвующих в деградации плотных контактов и усиливающих проницаемость сосудов, приводит также к повышению уровня AS в результате ограниченного протеолиза Pg. Один из медиаторов воспаления, IL-1 β , уровень которого резко возрастает в сетчатке при диабете, с одной стороны, усиливает VEGF-индуцированную проницаемость микрососудов и индуцирует апоптоз посредством активации фактора NF- κ B, а с другой – активирует синтез Pg – источника AS [80, 81].

Как известно, успешным подходом в терапии ДР и предотвращения последующей потери зрения остается лазерная фотокоагуляция. Одним из механизмов, лежащих в основе позитивного эффекта фотокоагуляции, является увеличение уровня эндогенных AS в ткани поражённой сетчатки на фоне снижения содержания VEGF. Показано, что наблюдаемые изменения баланса регуляторных факторов происходят локально: процедура фотокоагуляции не отражается на уровнях AS, циркулирующих в плазме крови. Предполагается, что генерация AS из Pg, который в достаточных количествах синтезируется клетками сетчатки и стекловидного тела, может осуществляться

in situ металлоэстеразами активированных макрофагов [82].

В настоящее время разрабатывается комплексный подход терапии ДР, сочетающий применение традиционной лазерной фотокоагуляции и направленной доставки генной конструкции с вектором, обеспечивающим длительную экспрессию трансгена-ангиостатика. Lai и соавт. для экспрессии ДНК, кодирующей AS (K1-4), использовали вектор на основе rAAV (rAAV-AS) [83]. Было показано, что субретинальное введение rAAV-AS крысам со стрептозоцин (STZ)-индуцированным диабетом существенно снижало степень проницаемости капилляров и развитие хориоидальной неоваскуляризации, вызванной лазерной фотокоагуляцией. Использование данной системы доставки гена открывает широкие перспективы для терапии глазных заболеваний, поскольку rAAV-AS отличается высокой стабильностью, способностью к длительной экспрессии, что позволяет достичь значимого терапевтического эффекта даже после однократной инъекции.

В работе [84] изучалось действие K1-4 на экспрессию VEGF и ряд физиологических параметров сетчатки диабетических животных. В результате однократной инъекции 7,5 мкг K1-4 в стекловидное тело значительно снижалась степень проницаемости сосудов сетчатки крыс с кислород-индуцированной и диабетической ретинопатиями. Описанные эффекты AS на клеточном уровне коррелировали со снижением аномально высоких уровней VEGF в ткани сетчатки диабетических животных. При этом AS не влияли на содержание VEGF и состояние сосудов сетчатки здоровых крыс. На основании полученных данных было сделано предположение о том, что AS подавляют развитие пролиферирующей ретинопатии не путём прямого ингибирующего влияния на эндотелиоциты сосудов, а скорее благодаря подавлению синтеза VEGF в сетчатке в условиях гипоксии, вызванной хронической гипергликемией. Предложен молекулярный механизм, посредством которого AS могут ингибировать синтез VEGF. Известно, что гипоксия индуцирует фосфорилирование p42/p44 MAP-киназы, что в свою очередь, приводит к росту уровня VEGF в результате стимуляции его транскрипции активаторным белком AP-2/Sp1. AS ингибирует фосфорилирование MAP-киназы p42/p44 и, таким образом, подавляет экспрессию VEGF в условиях гипоксии. Показано, что введение конструкции rAAV-AS в стекловидное тело диабетическим крысам

вызывало параллельное снижение уровня фосфорилирования p42/p44 MAP-киназы и содержания VEGF в сетчатке уже на следующий день после введения крысам STZ [24].

Несмотря на то, что большая часть работ по исследованию эффектов AS при ДР проведена с использованием фрагментов Pg, состоящих из первых трёх или четырёх крингловых доменов, появляются все новые данные, указывающие на то, что K5 может выполнять особую роль в регуляции неоваскуляризации сетчатки. Первые работы по исследованию биологической активности K5 показали, что данный фрагмент Pg является одним из самых мощных ингибиторов пролиферации и миграции эндотелиоцитов, а также индуктором их апоптоза [85, 86]. Трансфекция клеток опухоли яичника и опухоли линии NV аденовирусным вектором, содержащим кодирующую K5 последовательность ДНК, приводила к угнетению роста раковых клеток [87]. Большой интерес вызывают эффекты K5 при ДР и неоваскуляризации сетчатки. K5 зарекомендовал себя как перспективный терапевтическое средство для лечения данного диабетического осложнения [88]. Введение генетической конструкции, кодирующей последовательность K5, в клетки сетчатки снижало степень проницаемости капилляров, подавляло гиперэкспрессию VEGF и неоваскуляризацию сетчатки в условиях ишемии [89]. В этой же работе было показано, что K5 снижает уровень экспрессии VEGF клетками Мюллера *in vitro*. Как известно, клетки Мюллера являются основными глиальными клетками сетчатки, они выполняют опорную, трофическую и защитную функции в отношении нейронов сетчатки, и являются главным источником провоспалительных и проангиогенных факторов в сетчатке, в том числе VEGF [90]. По этой причине клетки Мюллера играют важную роль в процессах неоваскуляризации сетчатки в условиях гипергликемии. В настоящее время ведутся исследования по идентификации сайта связывания/рецептора K5 на поверхности данных клеток. Получены данные о том, что с сайтом связывания K5 на поверхности мюллеровских клеток не взаимодействовали другие AS, в том числе K1-4, что указывает на специфический характер взаимодействия K5 с клетками. Предполагается, что физиологические эффекты этого фрагмента Pg реализуются благодаря специфическому и высокоаффинному связыванию с потенциал-управляемым анионным каналом, как это происходит в случае эндотелиоцитов. Было отмечено снижение уровня экспрессии рецептора K5 (K5R)

в культуре мюллеровских клеток при гипоксии и гипергликемии, моделирующих условия развития пролиферативной диабетической ретинопатии, а также в сетчатке крыс в моделях кислород-индуцированной ретинопатии и STZ-диабета. Инкубация клеток в патологических условиях с K5 способствовала сохранению уровней K5R, что, по мнению авторов, было главной причиной подавления экспрессии VEGF [89]. Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, требуются дальнейшие исследования, направленные на выяснение механизмов действия AS K5, природы и особенностей функционирования его рецепторов и вовлечения в процессы регуляции ангиогенного баланса в сетчатке.

В пользу предположения о том, что AS являются важными регуляторами обмена про- и антиангиогенных факторов, свидетельствуют данные о влиянии AS на уровень другого супрессора ангиогенеза – PEDF. Снижение уровня PEDF в сетчатке является одним из факторов, которые тесно ассоциированы с ишемия-индуцированной неоваскуляризацией сетчатки и с пролиферативной диабетической ретинопатией [91]. Однако, результаты исследований влияния AS на экспрессию PEDF достаточно противоречивы. Так, было показано, что введение K5 приводит к увеличению уровня PEDF в клетках эндотелия сосудов и сетчатки дозозависимым образом [60], тогда как трансфекция в сетчатку генно-инженерной конструкции, кодирующей K1-4, не оказывала существенного влияния на содержание PEDF в сетчатке и клетках HUVEC-2C [27]. Возможно, различия в эффективности отдельных видов AS связаны с особенностями структуры акцептор-связывающих центров крингловых доменов и/или наличием уникальных сайтов связывания/рецепторов на поверхности клеток сетчатки.

На сегодняшний день не существует неинвазивных методов лечения таких глазных болезней, как ДР и диабетический увеит, вызванных нарушением проницаемости микрососудов и макулярным отёком и являющихся главными причинами ухудшения и потери зрения пациентами с сахарным диабетом. Результаты экспериментальных исследований с использованием как самих AS, так и генно-инженерных конструкций, экспрессирующих AS, являются весьма обнадеживающими с точки зрения разработки новых высокоэффективных и малоинвазивных способов терапии таких патологий.

При сахарном диабете также могут происходить патологические изменения роговицы, которые, чаще всего, не проявляются

клинически. Тем не менее, диабетическое состояние нередко приводит к развитию воспалительных процессов в роговице и кератозов, сопровождающихся накоплением в ткани клеточных элементов, неоваскуляризацией и, как следствие, ослаблением светопропускания. В связи с этим, контроль неоваскуляризации роговицы глаза является принципиальным условием поддержания её прозрачности. Как и в ткани сетчатки, компоненты системы Pg/Pm, включая AS, а также PEDF, TSP, ES и маспин, в норме предохраняют роговицу от неоваскуляризации, а их профили отражают её функциональное состояние [92, 93]. Установлено, что уровень Pg в роговице глаза человека (1,1 мкг на сетчатку, что соответствует 122 нМ) вполне достаточен для образования AS в физиологически значимых количествах [81]. Исследования, проведенные на культивируемых срезах роговицы, показали, что эпителиальные клетки и фибробласты роговицы способны продуцировать Pg и превращать его в ряд фрагментов, включая AS [94]. Величина IC₅₀ (концентрация, вызывающая 50% ингибирование) пролиферации эндотелиоцитов сосудов для образующихся протеолитических фрагментов Pg составляет приблизительно 40 нМ. Следует отметить, что синтез Pg клетками роговицы усиливается под действием IL-1 β , что свидетельствует о возможном контроле данного процесса паракринными факторами [81].

Роль AS в контроле неоваскуляризации роговицы *in vivo* была установлена Kao et al. [95] и Drew et al. [96] в экспериментах с использованием мышей, нокаутированных по гену Pg. В ткани роговицы Pg-дефицитных мышей отмечалось отложение фибрина, сопровождающееся воспалительными реакциями и прорастанием кровеносных сосудов. AS предотвращали bFGF- и VEGF-индуцируемую неоваскуляризацию роговицы, и способствовали регрессии новообразованных сосудов [97]. В экспериментах Gabison et al. [98] было показано, что введение антител к ангиостатинам K1-3 и K1-5 в роговицу мышей, поражённую лазером, привело к интенсивному разрастанию капилляров вследствие инактивации AS и сдвига ангиогенного баланса в сторону неоваскуляризации. В то же время, введение антител против протеиназного домена Pg не сопровождалось вышеописанным эффектом. Ежедневное системное введение K1-5 в дозе 2 мг/кг мышам с FGF-индуцированной неоваскуляризацией роговицы способствовало блокированию роста новых кровеносных сосудов. При этом введение K1-4 в той же дозе не сопровождалось подавлением индуцированной неоваскуляризации.

Эпителиальные клетки и собственно фибробласты роговицы способны секретировать различные протеиназы, в том числе, ММР и активаторы Pg, которые играют важную роль в процессах миграции клеток, регуляции ангиогенеза и заживления ран [99]. Наоборот, миофибробласты, которые отличаются меньшей подвижностью по сравнению с фибробластами, не обладают способностью гидролизовать Pg до AS. TGF- β индуцирует превращение фибробластов в миофибробласты, и в то же время известно, что данный фактор подавляет секрецию двух ММР (желатиназы и стромелизина), которые ответственны за генерацию AS [100]. Использование AS в качестве эндогенных, и поэтому не вызывающих побочных эффектов ангиостатиков, может быть перспективным для лечения патологической неоваскуляризации роговицы.

Таким образом, процессы регуляции ангиогенеза AS в роговице и сетчатке имеют много общего. Однако, следует отметить важную особенность физиологии роговицы: возможность функционирования в условиях закрытого глаза, приближающихся к гипоксическим. Хорошо известно, что при недостатке снабжения ткани кислородом происходит выработка факторов, запускающих каскад компенсаторных процессов, ведущих к формированию новых кровеносных сосудов и усилению кровоснабжения. В связи с этим, вызывает интерес работа [101], в которой показано, что в роговице человека неоваскуляризация не активизировалась даже тогда, когда глаз был закрыт в течение длительного периода времени, достаточного для увеличения уровней проангиогенных факторов. Авторы связывают данный факт с образованием AS из Pg в слёзной жидкости закрытого глаза. Действительно, в слезе, собранной после ночного сна, отмечаются более высокие уровни Pg, а также K1-3, K1-4 и интактного K5, обладающего мощной антиангиогенной активностью. На основании полученных данных был сделан вывод о защитной роли фрагментов Pg на роговицу в условиях вынужденной гипоксии, которая заключается в предотвращении неоваскуляризации и воспалительных процессов.

3. АНГИОСТАТИНЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Диабетическая нефропатия (ДН) – главная причина хронической почечной недостаточности, которая заключается в постепенном нарушении работы почек, вплоть до их полной дисфункции.

Нефропатия развивается в 20-40% случаев у пациентов с диабетом 1 типа, и в 10-20% – 2 типа. Гистологически патология характеризуется разрастанием мезангиального матрикса, склерозом, утолщением гломерулярной базальной мембраны, отложением гиалина в гломерулярных артериолах. Считается, что мезангиальные клетки и подоциты играют ведущую роль в развитии диабетической нефропатии, однако, существенный вклад в патогенез вносят также аномалии строения почечных микрососудов, приводящие к увеличению их проницаемости и микроальбуминурии. Как и в случае ретинопатии, увеличение количества, плотности и длины капилляров в почечных клубочках является результатом патологической неоваскуляризации в условиях гипергликемии и ключевым фактором в развитии гломерулярной гипертрофии [10, 102].

Проводя параллель с развитием пролиферирующей ДР, следует отметить, что одной из причин аномально высокого уровня ангиогенеза в почечных клубочках на ранних стадиях развития ДН также является повышенная экспрессия VEGF, особенно двух его изоформ – VEGF-A₁₆₄ и VEGF-A₁₈₈ [103]. Воспалительные процессы также являются важным этиологическим фактором ДН. Увеличение уровней таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , MCP-1, ICAM-1 и IL-18, коррелирует с развитием почечной недостаточности при диабете. Считается, что из всех ангиопоэтинов наиболее важным индуктором ДН является TGF- β . Повышение уровня TGF- β в клубочках почек при диабете приводит к аккумуляции межклеточного матрикса путём активации синтеза фибронектина и ингибирования деградации коллагена [104].

Несмотря на недостаточное пока количество сведений, указывающих на решающую роль AS в развитии ДН, вовлечённость их в патогенез ДН не вызывает никакого сомнения. С помощью белкового иммуоблоттинга было показано присутствие как Pg, так и его протеолитических фрагментов с Mm 50 и 38 кДа в тканях почек здоровых животных [105]. У крыс с 6-недельным STZ-индуцированным диабетом, который сопровождался полиурией, микроальбуминурией и воспалением, наблюдалось значительное снижение уровней AS в почках по сравнению с контрольным показателем. Не удивительно, что в тех же пробах содержание интактного Pg превышало контрольное значение, при этом уровень мРНК MMP-2 и её ферментативная активность в почках были значительно снижены у крыс с диабетом, по сравнению со здоровыми

животными [27]. Эти результаты указывают на то, что основной причиной снижения скорости образования AS в тканях диабетических животных является, прежде всего, угнетение протеаз, участвующих в генерации AS, а не изменение экспрессии гена Pg.

Изменение баланса регуляторных факторов и активности ключевых протеиназ в почках в ходе прогрессии ДН приводит к тому, что в стенках почечных сосудов пациентов с сахарным диабетом с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, уровень AS оказывается практически вдвое выше, чем у пациентов, страдающих почечной недостаточностью другого происхождения [105]. Известно, что NO участвует в развитии ангиогенного сигнала, вызываемого VEGF. В условиях терминальной стадии хронической почечной недостаточности тканям сосудов свойственны как низкие уровни VEGF, так и пониженная активность eNOS. Наблюдаемое падение экспрессии VEGF может происходить вследствие нарушения опосредованной инсулином активации сигнального пути PI3K/Akt [27, 106]. При этом повышение уровней AS может служить одной из причин снижения плотности микрокапилляров почек, ингибирования eNOS и нарушения индуцированной ацетилхолином вазодилатации, которая считается положительным регулятором неоваскуляризации [107]. Причиной возрастания уровней AS считается активация MMP, прежде всего MMP-2 и MMP-9, которые, кроме того, ответственны за деградацию эластических волокон, артериальную жесткость и кальцификацию [27]. Роль других протеиназ, осуществляющих ограниченный гидролиз Pg (в частности MMP-3, -7 и -12), еще предстоит выяснить. Интересно, что возрастные изменения в тканях почек, затрагивающие баланс регуляторов ангиогенеза, имеют много сходного с таковыми, наблюдаемыми при развитии ДН. Авторами [22] установлено, что у крыс при старении повышаются уровни почечных AS. Данный эффект связывают с активацией катепсина D, которая происходит вследствие снижения физиологического уровня в тканях при старении. Данный пример может служить подтверждением существующей парадигме о сахарном диабете как одном из факторов ускоренного старения.

Еще одним важным звеном в развитии ДН является хроническое воспаление. На ранних стадиях заболевания показано резкое возрастание уровней таких провоспалительных факторов, как MCP-1, TNF- α , ICAM-1 и IL-18 [108]. Особое внимание привлекает фактор MCP-1 –

хемокин, индуцирующий миграцию моноцитов и дифференциацию макрофагов, и, к тому же, усиливающий синтез компонентов межклеточного матрикса, что провоцирует внутритканевой фиброз в почках при диабете [109]. Авторами работы [26] подтверждены ранее полученные данные о противовоспалительном действии AS, поскольку ими было обнаружено, что AS блокируют TGF- β -индуцированную секрецию MCP-1 в мезангиальных клетках в условиях гипергликемии. Кроме того, те же исследователи обнаружили, что потенциальным рецептором для AS на поверхности мезангиальных клеток является АТФ-синтаза. Известно, что высокие уровни PEDF в тканях почек оказывают защитное действие в условиях ДН. Введение генно-инженерной конструкции, кодирующей последовательность AS K1-4, в почки, но не в сетчатку, предотвращало TGF- β - и ангиотензин II-индуцированное снижение уровня PEDF. В пользу предположения, что защитное действие AS в почках реализуется за счёт его противовоспалительной активности, свидетельствуют также результаты Mu et al. [110]. На модели хронической почечной недостаточности недиабетического происхождения ими было показано, что экспрессия гена, кодирующего AS, способствует снижению степени внутритканевого фиброза на фоне ингибирования инфильтрации макрофагов и Т-лимфоцитов.

При разработке терапевтических подходов, направленных на регуляцию неоваскуляризации в условиях диабет-ассоциированной почечной недостаточности, должна учитываться стадия развития патологии. По аналогии с опухолевым ростом, можно предположить, что в условиях дефицита супрессоров ангиогенеза (на ранних этапах ДН) в качестве антиангиогенной терапии была бы эффективна стратегия, направленная на ингибирование ростовых факторов, включая VEGF, и/или их рецепторов (FLK-1, FLT-1 и Tie2) [111, 112]. Действительно, использование нейтрализующих VEGF специфических антител эффективно снижало степень гиперфильтрации, альбуминурии и гломерулярной гипертрофии почек у грызунов с экспериментальным диабетом [113]. Однако, применение данных антител для терапии нефропатии у больных сахарным диабетом вряд ли будет реализовано, поскольку сопряжено с риском возникновения побочных эффектов (гипертензии, различных нарушений гемостаза, протеинурии), которые наблюдались у пациентов с раком прямой кишки в ходе клинических испытаний [114]. В качестве перспективного альтернативного подхода к профилактике и лечению ДН в настоящее время рассматривается использование ряда

ангиостатиков, в том числе AS. Однако, следует учитывать, что главной мишенью AS в почках являются мезангиальные клетки, а не эндотелиоциты. Доставка генно-инженерной конструкции, кодирующей последовательность AS, в почки крыс с диабетом с помощью аденовирусного вектора способствовала снижению микроглобулинурии практически до уровня нормы [26]. На ранних стадиях развития ДН микроальбуминурия тесно связана с гломерулярной гипертрофией. Показано, что при компенсации уровня AS в почках за счёт экспрессии генно-инженерной конструкции, несущей его последовательность, удаётся снизить аномально высокие уровни VEGF и TGF- β и, тем самым, ослабить степень поражения почечных клубочков. Более того, дальнейшие опыты *in vitro* с использованием мезангиальных клеток почечных клубочков показали, что AS эффективно ингибировали механизмы, контролируемые TGF- β -сигнальные пути, а именно, подавляли экспрессию MCP-1 и фибронектина. Было установлено, что AS в той же концентрации не оказывал влияния на рост мезангиальных клеток, следовательно, снижение продукции фибронектина не связано с уменьшением количества синтезирующих его клеток. Предполагается, что данный эффект, по крайней мере частично, можно объяснить подавлением экспрессии факторов транскрипции Smad, являющихся главными трансдукторами сигнального пути TGF- β [26].

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что защитные эффекты AS в условиях развития ДН реализуются за счёт угнетения ими синтеза и активности проангиогенных (VEGF и TGF- β) и провоспалительных (MCP-1) факторов и активации продукции эндогенных факторов-синергистов, таких как PEDF. Сопоставление данных, полученных при изучении эффектов различных типов AS при ДР и ДН, указывает на наличие некоторых специфических особенностей их действия в разных тканях.

4. АНГИОСТАТИНЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ДИАБЕТЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вызванные как поражением миокарда, так и коронарных сосудов, являются причиной высокой смертности среди больных сахарным диабетом. Диабетическая микроангиопатия в сердечной мышце гистологически характеризуется утолщением базальной мембраны мелких сосудов, пролиферацией

эндотелия, появлением аневризм. Кроме микроангиопатии, при диабете часто развиваются миокардиодистрофия, коронарный атеросклероз, вегетативная диабетическая кардиальная нейропатия. Установлено, что к развитию сосудистой дисфункции при диабете приводят изменения функционирования эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и тромбоцитов. Состояние инсулинорезистентности и дислипидемии ведёт к развитию коронарного атеросклероза практически у каждого больного сахарным диабетом. Развитие коллатеральных сосудов вследствие активации ангиогенеза можно рассматривать как важнейшую адаптивную реакцию организма, компенсирующую затруднение или полную остановку кровотока, в частности, в результате отложения атеросклеротических бляшек. Коллатеральное кровообращение, обеспечивающее околный ток крови по боковым анастомозам, возможно благодаря большой пластичности кровеносных сосудов, контролируемой ангиопоэтинами и антиангиогенными факторами. Однако, в условиях диабета наблюдается угнетение формирования коронарных коллатералей и, как следствие, происходит ишемизация ткани и увеличение риска возникновения инфаркта миокарда [115, 116].

Молекулярные механизмы развития диабет-ассоциированных ССЗ разнообразны и находятся в стадии детального изучения. Считается, что гипергликемия ингибирует продукцию NO эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, блокируя работу eNOS и активируя генерацию АФК, в особенности супероксид анион-радикала. Повышение уровня глюкозы на фоне снижения активности eNOS приводит к подавлению активности HIF-1 α – транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию гена VEGF [75]. Увеличение уровня VEGF при ССЗ, в том числе инфаркте миокарда, у недиабетических пациентов является одним из пусковых механизмов формирования новых сосудистых коллатералей. Однако, при диабете отмечается резкое падение уровней VEGF, а также рецепторов VEGF (VEGFR) в стенке аорты и сердечной мышце. Снижение плотности капилляров у пациентов с диабетической кардиомиопатией коррелировало с падением уровней VEGF165 и VEGFR, а в желудочках пациентов с диабетом уровень транскрипции VEGF и его рецептора были в 2 раза ниже нормы [117].

Как полагает ряд исследователей, данные факторы являются ключевыми при осложнениях, связанных с развитием ССЗ в условиях диабета. Тем не менее, следует отметить, что в развитии

сосудистых патологий при диабете, наряду с aberrациями метаболизма митогенов, не менее важным звеном является нарушение регуляции активности ряда протеиназ, ответственных за образование ингибиторов ангиогенеза, в первую очередь AS [118]. Низкий уровень NO в сосудах при гипергликемии служит сигналом, провоцирующим активацию MMP, прежде всего MMP-2 и MMP-9. Как известно, активность MMP регулируется на уровне транскрипции, активации соответствующих проферментов и эндогенных тканевых ингибиторов (TIMP). В работе [119] обнаружена тесная корреляционная связь между снижением уровней TIMP-2, активацией MMP-2 и MMP-9 и усилением генерации протеолитических фрагментов Pg с Mm 40-45 кДа в стенках сосудов больных диабетом. Нарушение активационно-ингибиторного баланса ряда протеаз при диабете представляется важным фактором, влияющим на развитие сосудистых патологий. Раскрытие особенностей функционирования AS-генерирующих ферментов при диабете, а также поиск способов регуляции их активности, может быть перспективным подходом к терапии ишемической болезни сердца и профилактики острой сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Обнадёживающими выглядят результаты работы [120], в которой было показано, что нормализация уровня глюкозы инсулином приводит к значительному угнетению генерации AS у диабетических животных. При этом снижение содержания AS коррелировало с улучшением перфузии ишемизированных участков миокарда. Однако, влияние инсулина на активность ферментов, осуществляющих ограниченный протеолиз Pg, в частности, MMP, остаются неизученными. Известно, что АФК, уровень которых в тканях резко повышается при развитии диабета, индуцируют превращение неактивных предшественников (пробелков) MMP в зрелые активные формы [120]. Также показано, что использование антиоксидантов способствовало снижению активности MMP-9 в аорте экспериментальных животных при гипергликемии.

Приведённые выше данные подтверждаются и целым рядом других исследований. В эксперименте, моделирующем диабетическое состояние путём введения аллоксана карликовым свиньям, обнаружена значительная дисфункция эндотелия на фоне снижения плотности эндотелиальных клеток. При этом, авторы отмечают увеличение уровней эндогенных ангиогенных факторов (AS и ES) в ткани миокарда диабетических животных [121]. Дисбаланс регуляторов ангиогенеза, усугубляемый

VEGF-опосредуемыми сигнальными путями, можно рассматривать как одну из главных причин нарушения коронарной микроциркуляции. В работе [122] было установлено, что в биопсийном материале миокарда пациентов с диабетом II типа уровень VEGF превышал норму, однако при этом наблюдались снижение активности его рецептора и aberrации сигнальных путей. В противоположность этим результатам, в другом исследовании было обнаружено падение уровня VEGF у карликовых свиней с экспериментальным диабетом в ответ на хроническую ишемию [123]. Данные различия могут быть обусловлены видовыми особенностями протекания патологического процесса, хотя нельзя исключить и влияние препаратов, применявшихся для лечения больных диабетом. В модельных экспериментах было установлено, что окклюзия коронарных артерий собак с нормогликемией запускает процесс интенсивного образования сосудистых коллатералей, в то время как у животных с повышенным содержанием глюкозы в крови (>19 ммоль/л) окклюзия не приводила к увеличению уровня перфузии миокарда [124]. Авторами получено экспериментальное доказательство того, что продукты процессинга P_g, образующиеся в тканевой жидкости миокарда, подавляют пролиферацию эндотелиоцитов, что и приводит к угнетению образования новых коронарных коллатералей. Было показано, что внутритканевая жидкость ишемизированного миокарда животных с гипергликемией не обладала свойством стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и формирование сосудистой трубки *in vitro* в отличие от таковой, взятой у животных с нормогликемией. Однако, добавление антител к AS в миокардиальную жидкость собак с гипергликемией, которую вносили в культуры эндотелиоцитов, восстанавливало митотическую активность клеток и их способность формировать сосудистую стенку. Позже, на целом ряде адекватных экспериментальных моделей были получены сходные результаты. Было обнаружено почти 4-кратное увеличение содержания AS в ткани миокарда в условиях хронической диабет-ассоциированной ишемии [123]. Таким образом, разработка подходов, направленных на регуляцию локального уровня AS, позволит открыть широкие перспективы для высокоэффективной терапии таких фатальных диабетических осложнений, как ССЗ. С точки зрения диагностики ССЗ определение уровней про- и антиангиогенных факторов можно использовать для оценки функционального состояния коронарной микроциркуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на определённые успехи в понимании роли AS в процессах, ведущих к развитию сосудистых нарушений при диабете, имеется целый ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения.

AS представляют собой биологически активные пептиды с широким спектром физиологической активности, что делает актуальным исследование их возможной роли в патогенезе не обсуждавшихся в данном обзоре диабетических осложнений и сопутствующих сахарному диабету патологий, таких как полинейропатия, энцефалопатия, язвенная болезнь, атеросклероз. Несмотря на сходные проявления заболевания в случае сахарного диабета I и II типов (хроническая гипергликемия, дисфункция эндотелия, развитие окислительного стресса и воспаления, риск атеросклероза), механизмы регуляции AS ангиогенеза и инсулинорезистентности, всё ещё далеки от полного понимания. При этом выяснение роли AS в метаболизме других регуляторов ангиогенеза нуждается в более детальных исследованиях. Большая часть работ, посвящённых определению тканевых уровней AS, выполнена в ходе модельных экспериментов на животных на относительно коротких сроках диабета. Также отсутствуют чёткие данные относительно динамики изменений уровней регуляторов ангиогенеза, в том числе AS, при развитии хронической гипергликемии у человека. Большой научно-практический интерес представляет также исследование качественного состава AS, их распределения в тканях и функциональных свойств на разных стадиях развития сахарного диабета.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 11-04-02066 и 12-04-90444).

ЛИТЕРАТУРА

1. Folkman J. (1971) N. Engl. J. Med., **285**(21), 1182-1186.
2. Polverini P.J. (2002) J. Dent. Educ., **66**(8), 962-975.
3. Повещенко А.Ф., Кононенко В.И. (2010) Усп. Физиол. Наук, **41**(2), 68-89.
4. Folkman J. (1996) Eur. J. Cancer., **32A**(14), 2534-2539.
5. Carmeliet P., Rakesh K.J. (2000) Nature, **407**, 249-257.
6. Sluimer J.C., Daemen M.J. (2009) J. Pathol., **218**(1), 7-29.
7. Hudson N., Balsitis M., Everitt S., Hawkey C.J. (1995) Gut, **37**(2), 191-194.

8. Heidenreich R., Röcken M., Ghoreschi K. (2009) *Int. J. Exp. Pathol.*, **90**(3), 232-248.
9. Szekaneecz Z., Besenyi T., Szentpétery A., Koch A.E. (2010) *Curr. Opin. Rheumatol.*, **22**(3), 299-306.
10. Уоткинс П.Дж. (2006) Сахарный диабет (пер. с англ.), БИНОМ, М.
11. Xu L., Kanasaki K., Kitada M., Koya D. (2012) *Fibrogenesis Tissue Repair*, **5**(1), 13.
12. Северина А.С., Шестакова М.В. (2004) Сахарный диабет, **4**, 38-42.
13. O'Reilly M.S., Holmgren L., Shing Y., Chen C., Rosenthal R.A., Moses M., Lane W.S., Cao Y., Sage E.H., Folkman J. (1994) *Cell*, **79**(2), 315-328.
14. Sakurai T., Kudo M. (2011) *Oncology*, **81**(1), 24-29.
15. Wahl M.L., Kenan D.J., Gonzalez-Gronow M., Pizzo S.V. (2005) *J. Cell. Biochem.*, **96**(2), 242-261.
16. Lee T.Y., Muschal S., Pravda E.A., Folkman J., Abdollahi A., Javaherian K. (2009) *Blood*, **114**(9), 1987-1998.
17. Takahashi S., Shinya T., Sugiyama A. (2010) *J. Pharmacol. Sci.*, **112**(4), 432-437.
18. Perri S.R., Annabi B., Galipeau J. (2007) *FASEB J.*, **21**(14), 3928-3936.
19. Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И., Гулин Д.А., Левашиов М.Ю., Герикович К.Б., Варфоломеев С.Д. (2009) *Биохимия*, **74**(10), 1104-1113.
20. Scapini P., Nesi L., Morini M., Tanghetti E., Belleri M., Noonan D., Presta M., Albini A., Cassatella M.A. (2002) *J. Immunol.*, **168**(11), 5798-5804.
21. Jurasz P., Santos-Martinez M.J., Radomska A., Radomski M.W. (2006) *J. Thromb. Haemost.*, **4**(5), 1095-1106.
22. Satoh M., Kidokoro K., Ozeki M., Nagasu H., Nishi Y., Ihoriya C., Fujimoto S., Sasaki T., Kashihara N. (2013) *Lab. Invest.*, **93**(3), 334-343.
23. Клысь Ю.Г., Зайцева Н.В., Кизим А.И., Верева С.В. (2010) *Онкология*, **12**(1), 17-21.
24. Shyong M.P., Lee F.L., Kuo P.C., Wu A.C., Cheng H.C., Chen S.L., Tung T.H., Tsao Y.P. (2007) *Mol. Vis.*, **13**, 133-141.
25. Sodha N.R., Clements R.T., Boodhwani M., Xu S.H., Laham R.J., Bianchi C., Sellke F.W. (2009) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **296**(2), 428-434.
26. Zhang S.X., Wang J.J., Lu K., Mott R., Longeras R., Ma J.X. (2006) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**(2), 475-486.
27. Chung A.W., Yang H.H., Sigrist M.K., Brin G., Chum E., Gourlay W.A., Levin A. (2009) *Cardiovasc. Res.*, **84**(3), 494-504.
28. Syrovets T., Simmet T. (2004) *Cell. Mol. Life Sci.*, **61**(7-8), 873-885.
29. Жерносеков Д.Д., Юсова Е.И., Гриненко Т.В. (2012) *Укр. Биохим. Журн.*, **84**(4), 5-19.
30. Godier A., Hunt B.J. (2013) *J. Thromb. Haemost.*, **11**(1), 24-34.
31. Lijnen H.R. (2001) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **936**, 226-236.
32. Zhang L., Seiffert D., Fowler B.J., Jenkins G.R., Thinnis T.C., Loskutoff D.J., Parmer R.J., Miles L.A. (2002) *Thromb. Haemost.*, **87**(3), 493-501.
33. Ponting C.P., Marshall J.M., Cederholm-Williams S.A. (1992) *Blood Coagul. Fibrinolysis*, **3**(5), 605-614.
34. Xue Y., Bodin C., Olsson K. (2012) *J. Thromb. Haemost.*, **10**(7), 1385-1396.
35. Collen D., Lijnen H.R.J. (2004) *J. Thromb. Haemost.*, **2**(4), 541-546.
36. Parry M.A., Zhang X.C., Bode I. (2000) *Trends Biochem. Sci.*, **25**(2), 53-59.
37. Cockell C.S., Marshall J.M., Dawson K.M., Cederholm-Williams S.A., Ponting C.P. (1998) *Biochem. J.*, **333**, 99-105.
38. Markus G. (1996) *Fibrinolysis*, **10**, 75-85.
39. Lerch P.G., Rickli E.E., Lergier W., Gillesse D. (1980) *Eur. J. Biochem.*, **107**(1), 7-13.
40. Geiger J.H., Cnudde S.E. (2004) *J. Thromb. Haemost.*, **2**(1), 23-34.
41. Lijnen H., Hoylaerts M., Collen D. (1980) *J. Biol. Chem.*, **255**(21), 10214-10222.
42. Гриненко Т.В., Кудинов С.А. (1991) Биохимия животных и человека, Наукова Думка, Киев, **15**, 66-76.
43. Гриненко Т.В., Юсова Е.И., Задорожная М.Б., Макогоненко Е.М. (2002) *Укр. Биохим. Журн.*, **74**(6), 83-90.
44. Herren T., Swaisgood C., Plow E.F. (2003) *Front. Biosci.*, **8**, 1-8.
45. Андрианов С.И., Макогоненко Е.М., Кудинов С.А. (1992) *Укр. Биохим. Журн.*, **64**(3), 14-20.
46. Sottrup-Jensen L., Zaidel M., Claeys H., Petersen T.E., Magnusson S. (1978) in: *Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis* (Davidson V.F., Rowan R.H., Samama M.M., Desnoyers D.C., eds.), Raven Press, N.Y., pp. 191-209.
47. Thewes T., Ramesh V., Simplaceanu E.L., Llinás M. (1987) *Biochim. Biophys. Acta*, **912**(2), 254-269.
48. Lerch P.G., Rickli E.E., Lergier W., Gillesse D. (1980) *Eur. J. Biochem.*, **107**(1), 7-13.
49. Ho P.L., Serrano S.M., Chudzinski-Tavassi A.M., Moura da Silva A.M., Mentele R., Caldas C., Oliva M.L., Batista I.F., Oliveira M.L. (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **294**(4), 879-885.
50. Shi G.Y., Wu H.L. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**(32), 17071-17075.
51. Cao Y., Ji R.W., Davidson D., Schaller J., Marti D., Söndel S., McCance S.G., O'Reilly M.S., Llinás M., Folkman J. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**(46), 29461-29467.
52. Cao R., Wu H.L., Veitonmäki N., Linden P., Farnebo J., Shi G.Y., Cao Y. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**(10), 5728-5733.
53. Cao Y., Cao R., Veitonmäki N. (2002) *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, **2**(6), 667-681.
54. Ji W.R., Barrientos L.G., Llinás M., Gray H., Villarreal X., DeFord M.E., Castellino F.J., Kramer R.A., Trail P.A. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **247**(2), 414-419.
55. Ji W.R., Castellino F.J., Chang Y., DeFord M.E., Gray H., Villarreal X., Kondri M.E., Marti D.N., Llinás M., Schaller J., Kramer R.A., Trail P.A. (1998) *FASEB J.*, **12**(15), 1731-1738.
56. Zhou Q.W., Xie J.L., Xin L., Ye Q., Li Z.P., Gan R.B. (2003) *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, **35**(8), 761-767.

57. Dudani A.K., Ben-Tchavtchavadze M., Porter S., Tackaberry E. (2005) *Biochem. Cell Biol.*, **83**(1), 28-35.
58. Chen Y.H., Wu H.L., Chen C.K., Huang Y.H., Yang B.C., Wu L.W. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **310**(3), 804-810.
59. Redlitz A., Daum G., Sage E.H. (1999) *J. Vasc. Res.*, **36**(1), 28-34.
60. Gao G., Li Y., Gee S., Dudley A., Fant J., Crosson C., Ma J.X. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**(11), 9492-9497.
61. Doll J.A., Soff G.A. (2005) in: *Cytokines and Cancer* (Platanias L.C., ed.), Springer Science+Business Media, Inc, pp. 175-204.
62. Cao Y., Xue L. (2004) *Semin. Thromb. Hemost.*, **30**(1), 83-93.
63. Stathakis P., Lay A.J., Fitzgerald M., Schlieker C., Matthias L.J., Hogg P.J. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**(13), 8910-8916.
64. Wang H., Doll J.A., Jiang K., Cundiff D.L., Czarnecki J.S., Wilson M., Ridge K.M., Soff G.A. (2006) *Cancer Res.*, **66**(14), 7211-7215.
65. Tykhomyrov A.A. (2012) *Biopolymers & Cell*, **28**(6), 413-423.
66. Cao Y., Veitonmäki N., Keough K., Cheng H., Lee L.S., Zurawski D. (2000) *Int. J. Mol. Med.*, **5**(5), 547-551.
67. Walter J.J., Sane D.C. (1999) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **19**(9), 2041-2048.
68. Benelli R., Morini M., Brigati C., Noonan D.M., Albini A. (2003) *Int. J. Oncol.*, **22**(1), 87-91.
69. Peyruchaud O., Serre C.M., NicAmhlaoibh R., Fournier P., Clezardin P. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**(46), 45826-45832.
70. Weihrauch D., Lohr N.L., Mraovic B., Ludwig L.M., Chilian W.M., Pagel P.S., Wartier D.C., Kersten J.R. (2004) *Circulation*, **109**(19), 2343-2348.
71. Chang P.C., Wu H.L., Lin H.C., Wang K.C., Shi G.Y. (2010) *J. Thromb. Haemost.*, **8**(1), 194-201.
72. Chavakis T., Athanasopoulos A., Rhee J.S., Orlova V., Schmidt-Wöhl T., Bierhaus A., May A.E., Celik I., Nawroth P.P., Preissner K.T. (2005) *Blood*, **105**(3), 1036-1043.
73. Bhadada S.V., Goyal B.R., Patel M.M. (2011) *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **25**(1), 29-47.
74. Danis R.P., Ciulla T.A., Criswell M., Pratt L. (2001) *Expert. Opin. Pharmacother.*, **2**(3), 395-407.
75. Tahergorabi Z., Khazaei M. (2012) *Int. J. Prev. Med.*, **3**(12), 827-838.
76. Costa P.Z., Soares R. (2013) *Life Sci.*, **92**(22), 1037-1045.
77. Keck P.J., Hauser S.D., Krivi G., Sanzo K., Warren T., Feder J., Connolly D.T. (1989) *Science*, **246**(4935), 1309-1312.
78. Miller J.W., Adamis A.P., Aiello L.P. (1997) *Diabetes Metab. Rev.*, **13**(1), 37-50.
79. Murakami T., Felinski E.A., Antonetti D.A. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**(13), 21036-21046.
80. Kowluru R.A., Odenbach S. (2004) *Br. J. Ophthalmol.*, **88**(10), 1343-1347.
81. Twining S.S., Wilson P.M., Ngamkitidechakul C. (1999) *Biochem. J.*, **339**(3), 705-712.
82. Spranger J., Hammes H.P., Preissner K.T., Schatz H., Pfeiffer A.F. (2000) *Diabetologia*, **43**(11), 1404-1407.
83. Lai C.C., Wu W.C., Chen S.L., Xiao X., Tsai T.C., Huan S.J., Chen T.L., Tsai R.J., Tsao Y.P. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **42**(1), 2401-2407.
84. Sima J., Zhang S.X., Shao C., Fant J., Ma J. (2004) *FEBS Lett.*, **564**(1-2), 19-23.
85. Cao Y., Chen A., An S.S., Ji R.W., Davidson D., Llinás M. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**(36), 22924-22928.
86. Nguyen T.M., Subramanian I.V., Kelekar A., Ramakrishnan S. (2007) *Blood*, **109**(11), 4793-4802.
87. Bui Nguyen T.M., Subramanian I.V., Xiao X., Nguyen P., Ramakrishnan S. (2010) *Gene Ther.*, **17**(5), 606-615.
88. Zhang S.X., Sima J., Shao C., Fant J., Chen Y., Rohrer B., Gao G., Ma J.X. (2004) *Diabetologia*, **47**(1), 124-131.
89. Ma J., Li C., Shao C., Gao G., Yang X. (2012) *Mol. Vis.*, **18**, 330-336.
90. Izumi Y., Kirby C.O., Benz A.M., Olney J.W., Zorumski C.F. (1999) *Glia*, **25**(4), 379-389.
91. Liu X., Chen H.H., Zhang L.W. (2013) *Int. J. Ophthalmol.*, **6**(2), 221-227.
92. Bikbova G., Oshitari T., Tawada A., Yamamoto S. (2012) *Curr. Diabetes Rev.*, **8**(4), 294-302.
93. Chang J.H., Gabison E.E., Kato T., Azar D.T. (2001) *Curr. Opin. Ophthalmol.*, **12**(4), 242-249.
94. Warejcka D.J., Vaughan K.A., Bernstein A.M., Twining S.S. (2005) *Mol. Vis.*, **11**, 859-868.
95. Kao W.W., Kao C.W., Kaufman A.H., Kombrinck K.W., Converse R.L., Good W.V., Bugge T.H., Degen J.L. (1998) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **39**(3), 502-508.
96. Drew A.F., Schiman H.L., Kombrinck K.W., Bugge T.H., Degen J.L., Kaufman A.H. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **41**(1), 67-72.
97. Kim J.H., Kim J.C., Shin S.H., Chang S.I., Lee H.S., Chung S.I. (1999) *Exp. Mol. Med.*, **31**(4), 203-209.
98. Gabison E., Chang J.H., Hernández-Quintela E., Javier J., Lu P.C., Ye H., Kure T., Kato T., Azar D.T. (2004) *Exp. Eye Res.*, **78**(3), 579-589.
99. Fini M.E., Cook J.R., Mohan R. (1998) *Arch. Dermatol. Res.*, **290**, 12-23.
100. Fini M.E., Girard M.T., Matsubara M., Bartlett J.D. (1995) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **36**(3), 622-633.
101. Sack R.A., Beaton A.R., Sathe S. (1999) *Curr. Eye Res.*, **18**(3), 186-193.
102. Shumway J.T., Gambert S.R. (2002) *Int. Urol. Nephrol.*, **34**(2), 257-264.
103. Hohenstein B., Hausknecht B., Boehmer K., Riess R., Brekken R.A., Hugo C.P. (2006) *Kidney Int.*, **69**(9), 1654-1661.
104. Chen S., Jim B., Ziyadeh F.N. (2003) *Semin. Nephrol.*, **23**(6), 532-543.
105. Basile D.P., Fredrich K., Weihrauch D., Hattan N., Chilian W.M. (2004) *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **286**(5), 893-902.
106. Jiang Z.Y., He Z., King B.L., Kuroki T., Opland D.M., Suzuma K., Suzuma I., Ueki K., Kulkarni R.N., Kahn C.R., King G.L. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**(34), 31964-31971.

АНГИОСТАТИНЫ ПРИ ДИАБЕТЕ

107. Koshida R., Ou J., Matsunaga T., Chilian W.M., Oldham K.T., Ackerman A.W., Pritchard K.A. (2003) *Circulation*, **107**(6), 803-806.
108. Wada J., Makino H. (2013) *Clin. Sci.*, **124**(3), 139-152.
109. Kim M.J., Tam F.W. (2011) *Clin. Chim. Acta*, **412**(23-24), 2022-2030.
110. Mu W., Long D.A., Ouyang X., Agarwal A., Cruz P.E., Roncal C.A., Nakagawa T., Yu X., Hauswirth W.W., Johnson R.J. (2009) *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **296**(1), 145-152.
111. Asano M., Yukita A., Matsumoto T., Kondo S., Suzuki H. (1995) *Cancer Res.*, **55**(22), 5296-5301.
112. Mima A., Qi W., King G.L. (2012) *Semin. Nephrol.*, **32**(5), 471-478.
113. de Vriese A.S., Tilton R.G., Elger M., Stephan C.C., Kriz W., Lameire N.H. (2001) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **12**(5), 993-1000.
114. Gupta K., Zhang J. (2005) *Postgrad. Med. J.*, **81**(954), 236-242.
115. Abaci A., Oğuzhan A., Kahraman S., Eryol N.K., Unal S., Arinç H., Ergin A. (1999) *Circulation*, **99**(17), 2239-2242.
116. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Карпов Ю.А. (2013) Сахарный диабет, **1**, 19-26.
117. Abraham D., Hofbauer R., Schäfer R., Blumer R., Paulus P., Miksovsky A., Traxler H., Kocher A., Aharinejad S. (2000) *Circ. Res.*, **87**(8), 644-647.
118. Chung A.W., Hsiang Y.N., Matzke L.A., McManus B.M., van Breemen C., Okon E.B. (2006) *Circ. Res.*, **99**(2), 140-148.
119. Boodhwani M., Sodha N.R., Mieno S., Ramlawi B., Xu S.H., Feng J., Clements R.T., Ruel M., Sellke F.W. (2007) *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **134**(6), 1453-1460.
120. Uemura S., Matsushita H., Li W., Glassford A.J., Asagami T., Lee K.H., Harrison D.G., Tsao P.S. (2001) *Circ. Res.*, **88**(12), 1291-1298.
121. Sodha N.R., Boodhwani M., Clements R.T., Xu S.H., Khabbaz K.R., Sellke F.W. (2008) *Arch. Surg.*, **143**(5), 463-470.
122. Sasso F.C., Torella D., Carbonara O., Ellison G.M., Torella M., Scardone M., Marra C., Nasti R., Marfella R., Cozzolino D., Indolfi C., Cotrufo M., Torella R., Salvatore T. (2005) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **46**(5), 827-834.
123. Boodhwani M., Sodha N.R., Mieno S., Xu S.H., Feng J., Ramlawi B., Clements R.T., Sellke F.W. (2007) *Circulation*, **116**(11), 31-37.
124. Weihsrauch D., Lohr N.L., Mraovic B., Ludwig L.M., Chilian W.M., Pagel P.S., Warltier D.C., Kersten J.R. (2004) *Circulation*, **109**(19), 2343-2348.

Поступила: 04. 09. 2013.

ROLE OF ANGIOSTATINS IN DIABETIC COMPLICATIONS

A.A. Tykhomyrov¹, S.I. Shram², T.V. Grinenko¹

¹Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

²Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences,

2 Kurchatova sq., Moscow, 123182 Russia; tel.: +7(499)196-0213; e-mail: shram@img.ras.ru

Angiogenesis is a process through which new blood vessels form from pre-existing vessels. Angiogenesis is regulated by a number of factors of peptide nature. Disbalance of angiogenic system appears to be the major causative factor contributing vascular abnormalities in diabetes mellitus, resulting in various complications. Angiostatins, which are kringle-containing fragments of plasminogen/plasmin, are known to be powerful physiological inhibitors of neovascularization. In the present review, current literature data on peculiarities of production of angiostatins and their functioning at diabetes mellitus are summarized and analyzed for the first time. Also, role of angiostatins in the pathogenesis of typical diabetic complications, including retinopathies, nephropathies and cardiovascular diseases, is discussed. Data presented in this review may be useful for elaboration of novel effective approaches for diagnostics and therapy of vascular abnormalities in diabetes mellitus.

Key words: angiostatins, kringle domains, plasminogen, diabetes mellitus, vascular abnormalities.