

© Ярмыш Н. В., Грозная Л. Н.

УДК 611-018. 26:575. 191

Ярмыш Н. В., Грозная Л. Н.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЁ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФАКТОРЫ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень», № гос. регистрации 011U002385.

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которая регулирует сосудистый тонус путем высвобождения вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов и моделирует сократительную активность гладкомышечных клеток (ГМК). Именно эндотелиальные клетки (ЭК) первыми испытывают воздействие свободных кислородных радикалов, окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), высоких концентраций холестерина, высокого гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов. При различных сосудистых заболеваниях и метаболических нарушениях способность ЭК высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование вазоконстрикторных факторов сохраняется или увеличивается, что приводит к дисфункции эндотелия [3].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны, к которым относятся (оксид азота (NO), простагландин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида и пр.) и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелин, тромбоксан A_2 , ингибитор тканевого активатора плазминогена). В качестве потенциальных маркеров ЭД рассматриваются также провоспалительные цитокины: интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), фактор Виллебранда, селектины, С-реактивный белок (СРБ) и пр, продукция которых может опосредованно отражать функцию эндотелия. [13]. Но роль регулятора основных функций эндотелия принадлежит эндотелиальному фактору релаксации, или оксиду азота (NO). В сосудистом эндотелии NO играет ключевую роль в релаксации и снижении миграции и пролиферации сосудистых ГМК, ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, ингибировании окисления ЛПНП [11, 12, 17]. Оксид азота образуется под действием Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой изоформы фермента синтазы оксида азота (NOS) путем окисления терминального атома азота гуанидина в L-аргinine. NOS существует в виде трех основных изоформ, которые получили свое название по типу клеток, в которых были впервые

обнаружены. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) стабильно экспрессируется в ЭК, помимо этого, она была обнаружена в клетках эпителия почечных канальцев, в пирамидных клетках гиппокампа и в других типах клеток [4].

Для функционирования eNOS необходимы связанные с ним кофакторы, а именно: тетрагидробиоптерин (BH_4), ФАД, ФМН и железопропорфирин IX (гем) и аргинин-подобные субстраты, НАДФН. Дефицит любого из этих кофакторов приводит к расщеплению eNOS. Уменьшение продукции NO зависит от отдельных механизмов, включая:

а) дефект субстратов и кофакторов eNOS, таких как L-аргинин и BH_4 [32];

б) присутствие эндогенных ингибиторов eNOS – асимметрического диметиларгинина (АДМА) и аналогов L-аргинина, в плазме и различных тканях [10];

в) низкая экспрессия и/или активность eNOS из-за нарушений поступления eNOS в caveолы, измененный статус фосфорилирования eNOS или разобщение активности eNOS [10, 33].

Установлено, что недостаток или ускоренный распад NO, связанный с ЭД, повышением тонуса сосудов и артериального давления приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. [33].

При сахарном диабете (СД) ЭД связана с оксидативным стрессом и сосудистым воспалением, из-за увеличения экспрессии и активности аргиназы (Arg) [34] (рис. 1). В разнообразные физиологические функции ЭК, включая адгезию клеток, подвижность, миграцию и сократимость вовлечены малый GTP-связывающий протеин RhoA – ГТФаза – и мишень, Rho-связанная киназа (ROCK)[38]. Супрессия пути RhoA/ROCK косвенно ингибиторами HMG-CoA-редуктазы (статины) или непосредственно ингибиторами ROCK увеличивает экспрессию eNOS [29,38]. Лечение статинами регулирует уровни гуанозинтрифосфат циклогидролазы (ГТФЦГ)-1, скорость-лимитирующего энзима синтеза *de novo* BH_4 , и нормализует ЭД в экспериментальной модели СД [40]. Стабильность протеина GTPCH-1 сохраняется АМФ-активированной протеин киназой (АМПК) путем ингибирования регуляторной субъединицы 26S протеосом (рис. 1) [38]. Метформин, активируя АМПК, способствует улучшению функции эндотелия сосудов, уменьшая конечные кардиоваскулярные точки и смертность у больных СД. [41].

В условиях СД активность ангиотензина (АТII) увеличена, что в свою очередь, уменьшает активность дигидрофолат-редуктазы (ДГФР), ключевого энзима, отвечающего за превращение BH_4 из его

кальция и активацией внутриклеточной гуанилатциклазы, которые обеспечивают взаимодействие между рецептором лиганда и внутриклеточным циклическим гуанилат-монофосфатом (цГМФ) [22]. Стимулирующий эффект на синтез NO оказывает и увеличение напряжения сдвига на эндотелий. В эндотелии находятся рецепторы, способные преобразовывать механические стимулы и вызывать релаксацию сосудов посредством индукции NOS и накопления NO. Обе системы регуляции сосудистого тонуса находятся в тесной взаимосвязи, играя большую роль в адаптации объема перфузии к метаболическим потребностям периферических тканей [5,6].

Хроническое ингибирование eNOS в эксперименте быстро приводит к органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [9, 28]. Экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию артериального давления и показывают, что его недостаток может приводить к АГ [2]. Показано, что у больных АГ введение ацетилхолина вызывает меньший вазодилатирующий ответ по сравнению с контрольной нормотензивной группой. Существуют данные о связи повреждения системы L-аргинин-NO с увеличением вазоконстрикторных простагландинов [4]. Так, NO является антагонистом высвобождения ET-1 и регулирует его продукцию *in vivo*. Нарушение баланса между NO и продукцией ET-1 может способствовать ЭД при АГ [4]. Подтверждено сниженное высвобождение простациклина при АГ [1]. Дефицит NO вызывает нарушение ионного состава клеток (увеличивается внутриклеточная концентрация ионов кальция, отсутствует гиперполяризация клеточной мембраны из-за недостаточности энергии выхода ит. п.), ускоряются адгезия и агрегация тромбоцитов, повышается тонус гладких мышц сосудов, усиливается их сокращение. Все эти изменения приводят к повышению артериального давления, образованию тромбов, развитию атеросклероза, ускорению апоптоза и т. п. [1].

ЭД может быть вызвана активацией свободно-радикального окисления и цитокиновой атакой, что приводит к повреждению эндотелиоцитов и разрушению системы NO [38]. Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышение экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда. Доказано развитие эндотелиальной дисфункции для периферической, коронарной микро- и макроциркуляции и почечного кровотока у больных АГ [5,38].

В последние годы особое внимание уделяется молекуле, регулирующей активность eNOS, а именно сиртуин 1 (Sirt-1) [24]. Сиртуины (SIRT1) относятся к классу НАД⁺ – зависимых деацетилаз и АДФ – рибозилтрансфераз и регулируют разнообразные физиологические процессы, позволяющие клеткам адаптироваться к пищевым стрессам, и играют

жизненно важную роль при метаболических нарушениях, связанных со старением. На сегодняшний день SIRT1 включает семь членов (Sirts (1–7)), имеющих различную клеточную локализацию, изменяющих множество субстратов и воздействующих на многочисленные клеточные функции [35]. Физиологические эффекты осуществляются путем Sirt-1- зависимого деацетилирования субстратов. Для противодействия оксидативному стрессу мишенями для SIRT-1 являются представители семейства FoxOs, действующие на марганец-зависимую супероксиддисмутазу (MnSOD) и на экспрессию гена протеина, отвечающего за остановку роста и повреждение ДНК (GADD45). Другие субстраты Sirt-1 представлены рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом- γ и α (PPAR- γ и PPAR α) и коактиватором-1 α (PGC-1 α), AMP-активируемой протеинкиназой (AMPK), опухолевым протеином – супрессором p53, ядерным фактором – κ B (NF- κ B) и eNOS. Эффекты регуляции этих сигнальных путей под действием Sirt-1 приводят к защите кардиомиоцитов и ЭК, балансу липидного метаболизма, ингибированию воспаления и формирования атеросклеротической бляшки и замедлению гипертрофии сердца [43].

В ЭК возрастных пациентов обнаружена более низкая экспрессия Sirt-1, чем у здоровых, молодых индивидуумов [43], у которых эндотелиальная вазорелаксация положительно коррелирует с экспрессией Sirt-1. В исследованиях последних лет эндотелиальный Sirt-1 рассматривают как анти-атеросклеротический фактор. Высокожировые диеты могут активировать сосудистые ЭК и ослаблять целостность эндотелия, обеспечивая основу для образования атеросклеротической бляшки. Дисфункция ЭК вызывает также активацию тромбоцитов и формирование сосудистого тромба. Sirt-1 может защитить ЭК от оксидативного стресса и окисленных ЛПНП, индуцированных апоптозом. Активация Sirt-1 может способствовать восстановлению активности eNOS при ЭД, когда доступность NO ограничена [44].

Sirt-1 и eNOS ко-локализованы и ко-преципитированы в ЭК. Sirt-1 деацетирует eNOS через лизины 496 и 506 в кальмодулин-связывающей области последней, стимулируя ее активность и увеличивая эндотелиальный NO. Mattagajasingh I. и соавт. продемонстрировали, что Sirt-1 повышает эндотелий – зависимую вазодилатацию через деацетилирование eNOS. [23].

Метаболические эффекты Sirt-1 осуществляются также через ацетилирование опухолевого супрессора p53. Этот фактор, идентифицируемый как ключевой регулятор старения, непосредственно ацетилируется в ответ на оксидативный стресс [21]. Изучены эффекты Sirt-1 на метаболизм холестерина, гомеостаз глюкозы и инсулинорезистентность, которые могут позитивно воздействовать на сосудистый гомеостаз и замедлять прогрессирование кардиоваскулярных болезней [31].

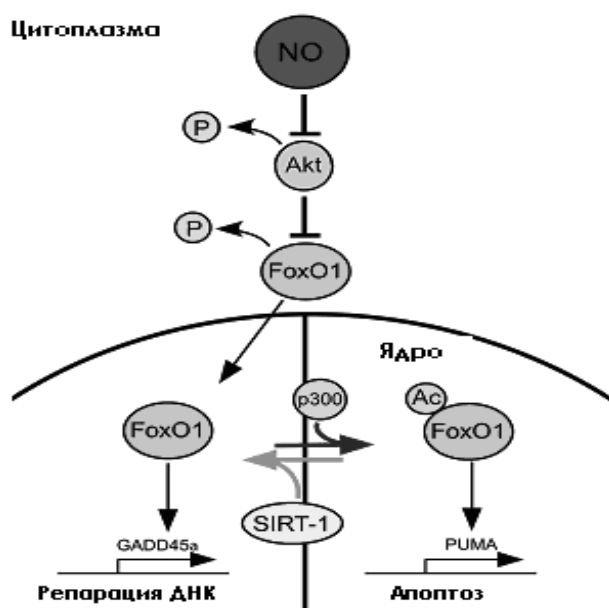


Рис. 2. Схема двойственной роли оксида азота в клетках. PUMA= проапоптотный ген p53-регулируемый медиатор апоптоза; GADD45 – протеин, отвечающий за остановку роста и повреждение ДНК; P – фосфат; Ac – ацетильная группа; p300 – гистоновая ацетилтрансфераза [14].

Роль Sirt-1, как регулятора синтеза NO, представлена в модели Hughes K. J. и соавт. для объяснения того, как NO индуцирует и защитные эффекты, и некроз либо апоптоз клеток в одном и том же типе клеток в ответ на одинаковые стимулы. В этой модели транскрипционный фактор FoxO1 является центральной мишенью для Sirt-1 (рис. 2) [14]. Когда Sirt-1 активирован, он деацетилюет FoxO1, таким образом направляя транскрипционную программу для смягчения апоптоза и стимулирования экспрессии факторов, которые защищают клетки от оксида азота (через накопление мРНК GADD45, усиливая репарацию ДНК). Когда Sirt-1 менее активен, FoxO1 становится более ацетилированным и активирует проапоптотную транскрипционную программу (через накопление мРНК p53) [14].

Активация Sirt-1 может препятствовать гипертрофии сосудистых ГМК, которая считается одной из критических сопутствующих компонентов атеросклероза. Экспрессия Sirt-1 предотвращает также АП II- индуцированную гипертрофию ГМК сосудов.

В ГМК сосудов, тканевой ингибитор металлопротеиназы 3 (ТИМП3) предотвращает разрушение металлопротеиназой 3 внутриклеточного матрикса [8]. У больных СД с атеросклерозом снижена регуляция ТИМП3, коррелируя с уменьшенными уровнями Sirt-1. Экспрессия Sirt-1 в ГМК сосудов повышает экспрессию ТИМП3, тогда как ингибирование Sirt-1 уменьшает уровни ТИМП3. Предполагают, что Sirt-1 в ГМК сосудов регулирует развитие атеросклероза через увеличение активности ТИМП3 [8].

Sirt-1 может способствовать защите сердца от гипертрофии и предотвращать прогрессирование сердечной недостаточности. Повышение экспрессии Sirt-1 в 2.5 – 7.5 раз в сердце трансгенных мышей ослабляет связанную с возрастом сердечную гипертрофию, апоптоз, сердечную дисфункцию и экспрессию маркеров старения. Но увеличение экспрессии Sirt-1 в 12.5 раз приводило к оксидативному стрессу, апоптозу и увеличению гипертрофии сердца, возможно в результате дисфункции митохондрий и истощения НАД⁺ [8].

Ограничение калорий, которое замедляет процесс старения, индуцирует экспрессию eNOS, улучшает митохондриальный биогенез и усиливает экспрессию Sirt-1. Улучшение ЭД у тучных субъектов на фоне гипокалорийной диеты осуществляется через коррекцию метаболических нарушений. Однако, у здоровых нетучных индивидуумов длительное ограничение калорий уменьшает как систолическое, так и диастолическое давление, что дает возможность предположить, что гипокалорийная диета может активировать физиологические механизмы вазорелаксации независимо от коррекции метаболических нарушений [8]. Вероятно, благоприятные эффекты на эндотелиальную функцию могут осуществляться независимо от Sirt-1 – индуцированного деацетилирования eNOS. Отождествление eNOS, как субстрата Sirt-1, подтверждается данными о том, что ингибирование эндогенного Sirt-1 повышает ЭД и что приводит к деацетилированию eNOS, подтверждая важную роль Sirt-1 в эндотелий-зависимом eNOS-опосредованном сосудистом гомеостазе. Данный механизм более значим в период низкого потребления калорий. [19].

Кроме снижения калорийности пищи, изучались и другие пути уменьшения ЭД. Среди них были выделены растительный полифенол ресвератрол и ингибитор PDE3 цилостазол. Ресвератрол стимулирует активность Sirt-1, активирует eNOS, улучшает эндотелиальную функцию, предупреждает повышения давления крови и восстанавливает сосудистую активность eNOS в животных моделях ЭД [7, 32]. Применение ресвератрола также предотвращает концентрическую гипертрофию и сердечную дисфункцию в моделях животных через снижение оксидативного стресса, не влияя при этом на уровень артериального давления, снижая перегрузку, индуцированную гипертрофией сердца у крыс и препятствуя ангиотензин – II – индуцированной гипертрофии кардиомиоцитов [37]. Также ресвератрол устраняет индуцированную оксидативным стрессом пролиферацию коронарных ГМК через ингибирование киназы, регулируемой внеклеточными стимулами (ERK) [37].

Ота и соавт. сообщили, что, цилостазол, ингибирует повреждения, индуцированные оксидативным стрессом, увеличивая экспрессию Sirt-1 в ЭК у человека *in vitro* и *in vivo*. Ранее было показано, что экспрессия Sirt-1 предохраняет от старения эндотелия, индуцированного оксидативным стрессом, тогда как ингибирование активности или экспрессии

Sirt-1 индуцируют в ЭК фенотип, подобный преждевременному старению. [30]. Цилостазол уменьшает ацетилирование p53 по остаткам лизина в мишенях Sirt-1. Однако, эти данные не исключают того, что защитные эффекты Sirt-1 могут опосредоваться и другими мишенями Sirt-1, воздействующими на биологию ЭК. Цилостазол приводит к активации eNOS через цАМФ/РКА- и ФИЗК/Акт-зависимые пути путем индукции фосфорилирования eNOS по Ser1177. Кроме того, он увеличивает мРНК и экспрессию протеина Sirt-1, который стимулирует образование NO под действием eNOS [31]. Эти данные подтверждают, что лекарства, активирующие Sirt-1, могут осуществлять защитные эффекты на сосудистый эндотелий [31].

Заключение. Путь NO и эндотелиальная дисфункция являются частью главных механизмов, вовлеченных в процесс изменения сосудов. Дальнейшее изучение сложных взаимодействий между ними представляет важную цель будущих исследований. Терапевтические стратегии, разработанные для улучшения эндотелиальной функции, или обеспечивающие альтернативный источник NO, или контролируемые регуляторные пути синтеза NO должны быть направлены на снижение случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение регуляции и биологических функций Sirt-1 откроет возможности для трансляционной сердечно-сосудистой медицины и будет предметом дальнейших исследований.

Література

1. Адашева Т. В. NO и сердечно-сосудистая патология / Т. В. Адашева // Электронный журнал ANGIOLOGIA. ru – № 1 / 2010.
2. Кузьмина Н. В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н. В. Кузьмина, В. К. Серкова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 21-27.
3. Леженко Г. А. Факторы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением / Г. А. Леженко, К. В. Гладун, Е. Е. Пашкова // Дітячий лікар. – 2011. – № 3. – С. 23-34.
4. Лупинская З. А. Эндотелий: функция и дисфункция / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович, С. Г. Шлейфер. – Б.: КРСУ, 2008. – 373 с.
5. Шишкин А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Артериальная гипертензия 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315-319.
6. Шмидт Е. А. Роль факторов воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в профилактике развития неблагоприятных исходов / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, Е. С. Киприна [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6 (прил. 1). – С. 14-15.
7. Campia U. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness / U. Campia, M. Tesaro, C. Cardillo // British Journal of Pharmacology. – 2012. – Vol. 165. – P. 561-573.
8. Cardellini M. TIMP3 is reduced in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes and increased by Sirt1 / M. Cardellini, R. Menghini, E. Martelli [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58. – P. 2396-2401.
9. Casas J. P. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review / J. P. Casas, G. L. Cavalleri, L. E. Bautista [et al.] // American J. Human genome epidemiology. – 2006. – Vol. 17. – P. 1-15.
10. Cooke J. P. ADMA: its role in vascular disease / J. P. Cooke // Vasc. Med. – 2005. – Vol. 10(Suppl 1). – P. S11-S17.
11. Corretti M. C. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelin-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery reactivity / M. C. Corretti, T. J. Anderson, F. J. Benjamin [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 257-265.
12. Dahlof B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
13. El Assar M. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction / M. El Assar, J. Angulo, S. Vallejo [et al.] // Front Physiol. – 2012. – Vol. 3. – P. 132.
14. Hughes K. J. FoxO1 and SIRT-1 Regulate β -Cell Responses to Nitric Oxide / K. J. Hughes, G. P. Meares, P. A. Hansen [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2011. – Vol. 286, № 10. – P. 8338-8348.
15. Higashi Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, [et al.] // Circ. J. – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 411-418.
16. Junlan Zhou. Adipocytes dysfunction and hypertension / Zhou Junlan, Qin Gangjian // Am. J. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Vol. 2(2). – P. 143-149.
17. Garaliene V. Endothelium and nitric oxide / V. Garaliene // Medicina (Kaunas). – 2008. – Vol. 44. – P. 564-569.
18. Greenstein A. S. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients / A. S. Greenstein, K. Khavandi, S. B. Withers, [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1661-1670.
19. Kelly G. S. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activations like resveratrol: part 2 / G. S. Kelly // Alternative medicine review. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 313-328.
20. Kim J. A Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms / J. A. Kim, M. Montagnani, K. K. Koh [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1888-1904.
21. Luo J. Negative control of p53 by Sirt1 promotes cell survival under stress / J. Luo, A. Y. Nikolaev, S. Imai, [et al.] // Cell. – 2001. – Vol. 107. – P. 137-148.
22. Lund D. D. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase improves relaxation of carotid arteries from diabetic rabbits / D. D. Lund, F. M. Faraci, F. J. Jr. Miller [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1027-1033.
23. Mattagajasingh I. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase / I. Mattagajasingh, Cuk-Seong Kim, Asma Naqvi [et al.] // PNAS. – 2007. – Vol. 104, № 37. – P. 14855-14860.
24. Mather K. J. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes / K. J. Mather, A. Lteif, H. O. Steinberg [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2060-2066.

25. Meininger C. J. Impaired nitric oxide production in coronary endothelial cells of the spontaneously diabetic BB rat is due to tetrahydrobiopterin deficiency / C. J. Meininger, S. Cai, J. L. Parker [et al.] // *Biochem J.* – 2000. – Vol. 349. – P. 353–356.
26. Muniyappa R. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction / R. Muniyappa, M. Iantorno, M. J. Quon // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 37. – P. 685–711.
27. Nakagawa T. Sirtuins at a glance / T. Nakagawa, L. Guarente // *Journal of Cell Science.* – 2011. – Vol. 124 (6). – P. 833–838.
28. Oak J. H. Attenuation of angiotensin II signaling recouples eNOS and inhibits non endothelial NOS activity in diabetic mice / J. H. Oak, H. Cai // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – P. 118–126.
29. Ohsawa M. RhoA/Rho kinase pathway contributes to the pathogenesis of thermal hyperalgesia in diabetic mice / M. Ohsawa, M. Aasato, S. S. Hayashi [et al.] // *Pain.* – 2011. – Vol. 152. – P. 114–122.
30. Ota H. Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells / H. Ota, M. Eto, M. R. Kano [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1634–1639.
31. Potente M. NO Targets SIRT1: A Novel Signaling Network in Endothelial Senescence / M. Potente, S. Dimmeler // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1577–1579.
32. Puca A. A. Endothelial nitric oxide synthase, vascular integrity and human exceptional longevity / A. A. Puca, A. Carrizzo, A. Ferrario [et al.] // *Immunity & Ageing.* – 2012. – Vol. 9. – P. 26.
33. Rippe C. Short-term calorie restriction reverses vascular endothelial dysfunction in old mice by increasing nitric oxide and reducing oxidative stress / C. Rippe, L. Lesniewski, M. Connell [et al.] // *Aging. Cell.* – 2010. – Vol. 9. – P. 304–312.
34. Romero M. J. Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity / M. J. Romero, D. H. Platt, H. E. Tawfik [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 95–102.
35. Tanno M. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure / M. Tanno, A. Kuno, T. Yano [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285(11). – P. 8375–8382.
36. Tesouro M. Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome / M. Tesouro, F. Schinzari, V. Rovella [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 995–1000.
37. Thandapilly S. J. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure / S. J. Thandapilly, P. Wojciechowski, J. Behbahani [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23(2). – P. 192–196.
38. Vasamsetti S. B. Oxidative stress-induced vascular dysfunction: mechanistic perspectives and preventive strategies / S. B. Vasamsetti, S. Kotamraju // *IIOABJ.* – 2011. – Vol. 2; Issue 6. – P. 9–28.
39. Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P. M. Vanhoutte // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73 (4). – P. 595–601.
40. Wenzel P. Mechanisms underlying recoupling of eNOS by HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus / P. Wenzel, A. Daiber, M. Oelze [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 198. – P. 65–76.
41. Xu J. Tyrosine nitration of PA700 activates the 26S proteasome to induce endothelial dysfunction in mice with angiotensin II-induced hypertension / J. Xu, S. Wang, Y. Wu, [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 625–632.
42. Zhao Zhong Chong. Targeting Cardiovascular Disease with Novel SIRT-1 Pathways / Zhao Zhong Chong, Shaohui Wang, Yan Chen Shang, Kenneth Maiese // *Future Cardiol.* – 2012. – Vol. 8(1). – P. 89–100.
43. Zhang Q. J. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / Q. J. Zhang, Z. Wang, H. Z. Chen [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 80(2). – P. 191–199.
44. Zhou G. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action / G. Zhou, R. Myers, Y. Li [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1167–1174.

УДК 611-018. 26:575. 191

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЇЇ РЕГУЛЯТОРНІ ФАКТОРИ.

Ярмиш Н. В., Грозна Л. М.

Резюме. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів. NO виконує ключову захисну роль у розвитку коронарного атеросклерозу. NO попереджує патологічний вазоспазм коронарних артерій, інгібує агрегацію тромбоцитів та експресію ендотеліальних молекул адгезії, пригнічує пенетрацію макрофагів.

В розвитку ЕД особливо виділено сиртуїн 1 (Sirt-1), який регулює активність eNOS. Активація Sirt-1 сприяє відновленню активності eNOS при ЕД, коли доступність NO обмежена, перешкоджає гіпертрофії судинних ГМК. Експресія Sirt-1 попереджує також ангіотензин II – індуковану гіпертрофію ГМК судин.

Позитивно впливає на метаболізм Sirt-1 гіпокалорійна дієта, ресвератрол, цилостазол. Sirt-1, можуть виконувати захисні функції щодо судинного ендотелію, і подальші дослідження в цьому напрямку мають перспективу.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, ендотеліальна синтаза окису азоту (eNOS), сиртуїн -1 (Sirt-1), ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет.

УДК 611-018. 26:575. 191

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЁ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФАКТОРЫ.

Ярмыш Н. В., Грозная Л. Н.

Резюме. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов. Дисбаланс выработки NO на фоне повышенной продукции реактивных форм кислорода может инициировать ЭД. NO предотвращает патологический вазоспазм коронарных артерий, ингибирует агрегацию тромбоцитов и экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, угнетая пенетрацию макрофагов. Нарушение защитной функции NO приводит к развитию воспалительной реакции, а затем – атеросклероза.

В развитии ЭД особо выделен сиртуин 1 (Sirt-1), регулирующий активность eNOS. Активация Sirt-1 способствует восстановлению активности eNOS при ЭД, когда доступность NO ограничена, препятствует гипертрофии сосудистых ГМК. Экспрессия Sirt-1 предотвращает также ангиотензин II – индуцированную гипертрофию ГМК сосудов.

Положительные эффекты на метаболизм Sirt-1 оказывает гипокалорийная диета, ресвератрол, цилостазол. Sirt-1, могут осуществлять защитные эффекты на сосудистый эндотелий, что может быть предметом дальнейших исследований.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эндотелиальная синтаза окиси азота (eNOS), сиртуин-1 (Sirt-1), ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

UDC 611-018. 26:575. 191

Endothelial Dysfunction and its Regulatory Factors

Yarmysh N. V., Grozna L. N.

Abstract. Endothelial dysfunction (ED) is an imbalance between the production of vasodilating, angioprotecting, antiproliferative factors on the one hand and that of vasoconstrictive, prothrombotic and proliferative factors on the other hand. In different vascular diseases and metabolic disturbances the ability of ED to release relaxing factors reduces, whereas the formation of vasoconstrictive factors maintains or increases, resulting in endothelial dysfunction. An imbalance of NO production against a background of an increased production of reactive forms of oxygen can initiate ED. NO plays the key protective role in the development of coronary atherosclerosis. Its release is potentiated by: circulating hormones, thrombocyte products, histamine, bradykinin, etc. NO prevents pathological vasospasm of coronary arteries, inhibits aggregation of thrombocytes and expression of endothelial molecules of adhesion, inhibiting penetration of macrophages. Disruption of the protective function of NO results in the development of an inflammatory response with subsequent atherosclerosis.

Particularly important for the development of ED is sirtuin 1 (SIRT1), which regulates the activity of eNOS. Its physiological effects are realized via SIRT1-dependent diacetylation of substrates. Representatives of FOXOs branch, which produce their effect on manganese-dependent superoxide dismutase (MnSOD) and expression of the gene of the protein that is responsible for growth arrest and damage of DNA (GADD45), serve as targets for SIRT1. Other SIRT1 substrates are represented by peroxisome proliferator-activated receptors gamma and alpha (PPAR- γ and PPAR α) and coactivator 1-alpha (PGC-1 α), AMP-activated protein kinase (AMPK), tumour suppressor protein p53, nuclear factor kB (NF-kB) and eNOS. The effects of regulation of these signalling pathways under the influence of SIRT1 result in protection of cardiomyocytes and endothelial cells (EC), balance of lipid metabolism, inhibition of inflammation and formation of atherosclerotic plaques, and delay of cardiac hypertrophy. The activation of SIRT1 helps to restore eNOS activity in ED, when NO accessibility is restricted, and prevents hypertrophy of vascular smooth muscle cells (SMC), which is considered to be one of accompanying components of atherosclerosis. SIRT1 expression also prevents angiotensin II-induced hypertrophy of vascular SMC.

Positive effects on SIRT1 metabolism are produced by a hypocaloric diet, resveratrol and cilostazol. Resveratrol stimulates SIRT1 activity, activates eNOS, improves the endothelial function, prevents an elevation in blood pressure and restores the vascular activity of eNOS in animal models of ED. The use of Resveratrol also prevents concentric hypertrophy and cardiac dysfunction. Resveratrol eliminates oxidative stress-induced proliferation of coronary SMC by inhibition of kinase.

Cilostazol inhibits oxidative stress-induced damages, increasing SIRT1 expression in human EC *in vitro* and *in vivo*. Cilostazol decreases acetylation of p53 via lysine residues in SIRT1 targets. Nevertheless, the protective effects of SIRT1 can be mediated by other SIRT1 targets, which influence the biology of EC. Cilostazol activates eNOS via cAMP/PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways via induction of eNOS phosphorylation via Ser1177, increases mRNA and expression of SIRT1 protein, which stimulates NO formation under the influence of eNOS. These data confirm that SIRT1-activating drug preparations can produce protective effects on vascular endothelium; this phenomenon can become the subject of further studies

Key words: endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide synthase (eNOS), sirtuin 1 (SIRT1), obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Статья надійшла 10. 05. 2014 р.