

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-9-36-44

ПУТИ ПОИСКА НОВЫХ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Л. В. Корокина¹, М. В. Покровский¹, К. В. Кудрявцев²,
М. В. Корокин¹, О. С. Гудырев¹, И. В. Голубев¹

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации, что диктует необходимость углубленного изучения их патогенеза и разработки мер лечения и профилактики. Основой современной терапии артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний является постулат о необходимости коррекции дисфункции эндотелия как показателя адекватности антигипертензивного и других видов лечения. Фактически это означает, что снижение артериального давления (АД) без нормализации функции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей. Однако в настоящее время не существует препаратов для специфической фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинин — eNOS — оксид азота, нарушения которого являются универсальным и основополагающим триггерным механизмом инициализации каскада метаболических нарушений, ведущих к артериальной гипертензии и другим заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Аргиназы 1 и 2, NOX1 и NOX2 оксидазы как изоформы НАДФ•Н-оксидазы, экспрессируемые эндотелиальными клетками, ангиотензинпревращающий фермент 2, а также GSNO-редуктазы могут представлять интерес в направленном поиске лекарственных средств для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; фармакологическая коррекция; мишень; оксид азота.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из главных причин смертности и инвалидизации, что диктует необходимость углубленного изучения их патогенеза и разработки мер лечения и профилактики.

В современном мире, особенно в развитых странах, артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов, повышающих инвалидизацию и смертность за счет таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и инсульт. В России распространенность АГ среди взрослого населения превышает 30 %. Наша страна занимает одно из первых мест в Европе по смертности от инсультов и ишемической болезни сердца (ИБС). Одной из основных причин АГ является эндотелиальная дисфункция (ЭД) и в первую очередь — нарушение релаксационных свойств эндотелия.

Основой современной терапии АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний является постулат о необходимости коррекции дисфункции эндотелия как показателе адекватности антигипертензивного и других видов лечения. Фактически это означает, что снижение артериального давления (АД) без нормализации функ-

ции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей [2, 43].

“ADMA-eNOS” как фармакологическая мишень представляет несомненный интерес и явилась объектом исследования фармакологов [1 – 16, 37, 40, 41, 59, 60, 66]. В исследованиях раскрыта роль метилированных производных L-аргинина — монометиларгинина (L-NMMA) и асимметричного диметиларгинина (ADMA) как эндогенных ингибиторов эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Ранее в исследованиях показано, что предупреждение накопления и преодоление ингибирования eNOS уже выделившимся ADMA претендует на роль одного из путей фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. Эндотелиопротективные свойства, реализуемые посредством снижения угнетающего влияния ADMA на eNOS таких веществ, как L-аргинин [9], тетрагидробиоптерин [5], неселективный ингибитор аргиназы L-норвалин [15], селективные ингибиторы аргиназы II [66] и пр., были экспериментально подтверждены.

Установлено также, что системные воспалительные заболевания, повышая уровень окислительного стресса, приводят к образованию окисленных форм циркулирующего липопротеина высокой плотности. Накопление продуктов перекисного окисления липидов может негативно повлиять на функцию эндотелиальных клеток, но основные механизмы такого состояния, как и возможности его коррекции остаются неясными [52].

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Медицинский институт, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85.

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1.

Наряду с накоплением знаний о путях нарушений метаболизма оксида азота меняются и методы оценки ЭД. Многочисленные *in vivo* или *in vitro*, а также инвазивные или неинвазивные методы используются для исследования функции эндотелия. Ряд методов, широко используемых в клинических исследованиях, нельзя использовать в диагностических целях из-за их инвазивности, высокой стоимости и сложной стандартизации. Ряд авторов предлагают дальнейшие исследования и инвестиции в этой области, чтобы сделать эти методы применимыми в клинической практике и, следовательно, минимизировать проблемы общественного здравоохранения, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, благодаря ранней диагностики ЭД и раннего начала коррекции нарушения метаболизма оксида азота [61].

Вместе с тем в настоящее время не существует препаратов для специфической фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинин — eNOS — оксид азота, нарушения которого являются универсальным и основополагающим триггерным механизмом инициализации каскада метаболических нарушений, ведущих к АГ и другим заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Методы улучшения и восстановления ЭД при различных патологических состояниях интенсивно исследуются. Данные клинических исследований лекарственных препаратов, улучшающих ЭД, приведены в табл. 1.

Настоящая статья посвящена обоснованию возможных путей поиска новых мишеней для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

Роль NOX1 и NOX2 оксидаз в фармакологической коррекции ЭД

Исследование эндотелий-зависимой вазодилатации началось с наблюдения того, что удаление эндотелиальных клеток из изолированных артерий предотвращает вазодилататорный “отклик” на введение ацетилхолина. Различные вазоактивные вещества, такие как лиганды G-белок-сопряженных рецепторов, проявляют подобное индуцирующее влияние на вазодилатацию. Эндотелий-зависимая вазодилатация вызывается высвобождением простаглицина PGI_2 и оксида азота NO или эндотелиальных факторов гиперполяризации (например, H_2O_2) [42]. Вызываемое агонистами или кровотоком расширение изолированных артерий блокируется каталазой. Ферментативное разрушение гликокаликса, выстилающего поверхность эндотелиальных клеток, значительно ослабляет вызываемое кровотоком сдвиговое расширение сосудов [42]. Таким образом, фармакологическая стабилизация микрофиламентной/микротрубочковой сети эндотелиального цитоскелета может способствовать индуцируемой кровотоком вазодилатации.

NADPH-оксидазы (NOX) представляют собой ферменты, вырабатывающие активные формы кислорода

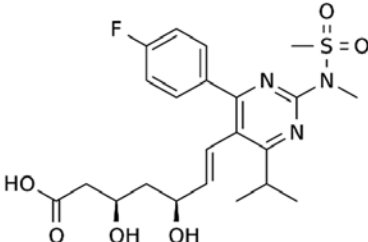
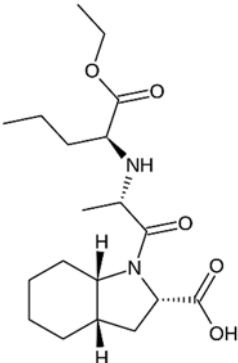
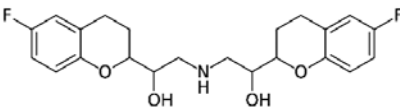
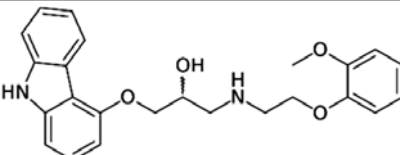
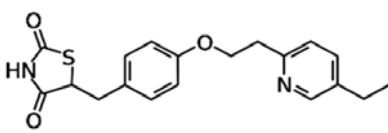
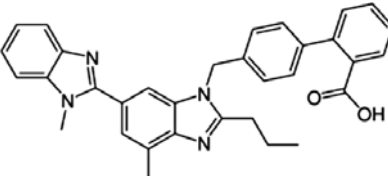
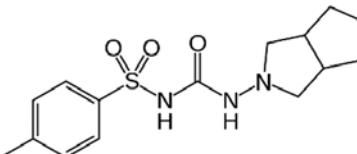
(ROS), участвующие в патогенезе ряда эндотелий-ассоциированных заболеваний, таких как гипертоническая болезнь и инсульт [27].

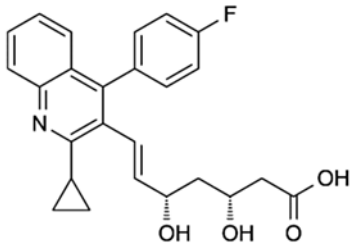
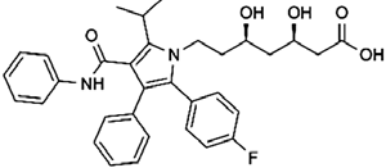
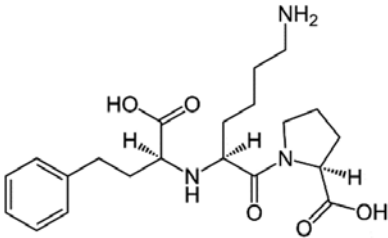
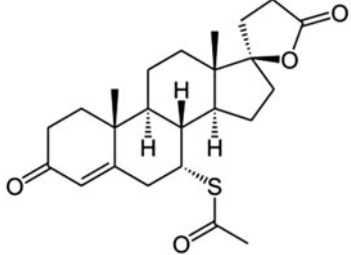
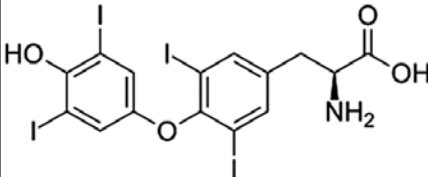
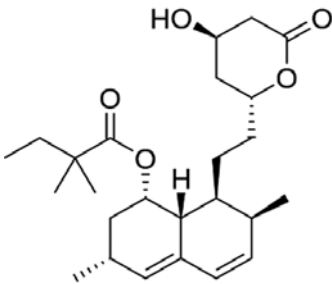
Интересным фактом является то, что в исследованиях продемонстрировано снижение уровня NO и повышение активности аргиназы под действием NOX2, что напрямую указывает на участие NOX2 в патогенезе ЭД. Ингибирование активности NOX2 в клетках эндотелия у мышей существенно предотвращает преждевременное старение эндотелиоцитов, ограничивая повышение экспрессии и активности аргиназы [57].

Главный источник активных форм кислорода (АФК) в васкулярном окислительном стрессе, являющимся одной из основных причин сердечно-сосудистых заболеваний, — NOX1 и NOX2 оксидазы [26]. Эти изоформы НАДФ·Н-оксидазы экспрессируются эндотелиальными клетками, и сбалансированное понижение их активности при помощи селективных ингибиторов может представлять собой рациональный подход для терапии, в том числе и ЭД. Стенки сосудов подвергаются прямому разрушению под действием избыточного содержания АФК, которые запускают ряд редокс-чувствительных транскрипционных путей [26]. Липопротеины низкой плотности (ЛНП) улавливаются и подвергаются окислению в сосудистом эндотелии. Окисленная форма ЛНП вызывает дальнейший окислительный стресс в эндотелиальных клетках, гладких мышечных клетках, пенистых клетках, что усугубляет атерогенез. АФК, производимые в стенке сосуда, являются высокореакционноспособными частицами и не приводят к вбросу стабильных побочных продуктов в кровотоки, что затрудняет диагностику атерогенеза [44]. Исследования роли НАДФ·Н-оксидазы в гомеостазе эндотелия предоставляют весомые доказательства того, что фармакологические ингибиторы этого фермента могут использоваться в качестве агентов для терапии окислительного стресса и ассоциированных с ним сосудистых патологий. Некоторые ингибиторы с установленной НАДФ·Н-оксидазной ингибиторной активностью представлены в табл. 2 [26].

Недавно были разработаны и синтезированы новые фотоактивируемые аналоги NADPH. Эти соединения несут одну или две карбоксиметильные группы в 2'- или 3'-положениях рибозы в аденозиновом фрагменте вместо 2'-фосфатной группы и различаются по природе доноров электронов в своем фотоактивируемом хромофоре (замещающем никотин-амидный фрагмент). Зависимость eNOS от образования фотоиндуцированного NO была заблокирована с использованием 2 ингибиторов NOS (NS1 и L-NAME), направленных на редуктазный и оксигеназный домены соответственно. Установлено, что 2 соединения, которые несут одну карбоксиметильную группу в 3'-положении рибозы, колокализуются с помощью аппарата Гольджи (основного внутриклеточного местоположения eNOS) и демонстрируют высокую внутриклеточ-

Таблица 1. Клинические исследования лекарственных препаратов, показавшие улучшение ЭД

Патологическое состояние	Лекарственный препарат	Структурная формула	Основные фармакологические эффекты
Хроническая сердечная недостаточность	Розувастатин (гиполипидемическое средство IV поколения из группы статинов)		Оксисленные ЛНП ↓ Перекисное окисление липидов ↓ Стволовые клетки и клетки-предшественники ↑ ПОР ↑ [29] ЭЗВД ↑ Апоптоз ↓ СОД ↑ МДА ↓ [32, 54]
Острый коронарный синдром	Периндоприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента — АПФ)		Апоптоз ↓ CD34+ мобилизация ↑ ФРЭС ↑ TNF-α ↓ Брадикинин ↑ Ангиотензин 2 ↓ eNOS mRNA ↑ [22]
Кардиальный синдром Х	Небиволол (кардиоселективный бета-адреноблокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами)		ПОР ↔ Высокая чувствительность к С-реактивному белку ↓ Фактор фон Виллебранда ↓ Фибриноген ↓ [38] МДА ↓ ЭЗВД ↑ [20]
Гипертензивная гипертрофия левого желудочка	Карведилол (альфа- и бета-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности)		ПОР ↑ Эндотелин-1 ↓ NO ↑ [65] ЭЗВД ↑ [50]
ИБС и нарушенная толерантность к глюкозе	Пиоглитазон (селективный стимулятор рецепторов PPAR-γ и в меньшей степени PPAR-α)		ПОР ↑ TNF-α ↓ Триглицериды ↓ Высокомолекулярный адипонектин ↑ [56]
Гипертензия и нарушенная толерантность к глюкозе. Заболевания периферических артерий	Телмисартан (антагонист рецептора ангиотензина II)		ПОР ↑ Сопrotивляемость к инсулину ↓ Толерантность к глюкозе ↑ [51] P38 MAPK ↑ [45] NO ↑ Ангиотензин II ↓ [55] Максимальное расстояние прогулки ↑ ПОР ↑ [70]
Диабет 2 типа	Гликлазид (стимулятор секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы)		ПОР ↑ Эндотелиальные клетки-предшественники ↑ [24] IL-6 ↓ ICAM-1 ↓ E-selectin ↓ [30]

Патологическое состояние	Лекарственный препарат	Структурная формула	Основные фармакологические эффекты
Ожирение	Питавастатин (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы)		ПОР ↑ Триглицериды ↑ [49] Апоптоз ↓ NO ↑ PGE2 ↓ eNOS ↑ [35]
Болезнь Бехчета	Аторвастатин (селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы)		
Болезнь Бехчета	Лизиноприл (ингибитор АПФ пролонгированного действия)		ПОР ↑ [36] Апоптоз ↓ CD34+ мобилизация ↑ TNF-α ↓ Брадикинин ↑ Ангиотензин II ↓ [22]
Синдром поликистоза яичников	Спиронолактон (калий-сберегающий диуретик, конкурентный антагонист альдостерона и других минералокортикоидов)		ПОР ↑ [19] ICAM-1 ↓ АФК ↓ eNOS ↑ [28]
Субклинический гипотиреоз	Левотироксин		ПОР ↑ FT4 ↑ ТТГ ↓ Общий холестерин ↓ [17]
Анкилозирующий спондилоартрит	Инфликсимаб (моноклональные антитела к TNF-α)	-	ПОР ↑ Нитрит сыворотки ↓ Скорость оседания эритроцитов ↓ С-реактивный белок ↓ [63]
Хронический гемодиализ	Симвастатин (активный метаболит подавляет ГМГ-КоА-редуктазу)		ПОР ↑ Оксисленные ЛНП ↓ VCAM-1 ↓ 8-эпи-простагландин F2 ↓ Биодоступность NO ↑ [39]

Примечания: ЛНП — липопротеины низкой плотности; СОД — супероксид дисмутаза; МДА — малоновый диальдегид; ПОР — поток-опосредованное расширение; ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; ТТГ — тиреотропный гормон; VCAM-1 — васкулярная молекула клеточной адгезии 1; АФК — активные формы кислорода; eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота.

Таблица 2. Ингибиторы НАДФ·Н-оксидазы [26]

Название	Структурная формула	Механизм действия, относящийся к НАДФ·Н-оксидазе	Другие фармакологические эффекты
4-(2-аминоэтил)бензолсульфо-нилфторид		Ингибитор сборки оксидазы: ингибирует ассоциацию субъединицы NOX2 и p47phox. Не удаляет O ₂ ^{•-} , генерируемый в системах, не содержащих клеток	Неселективный ингибитор сериновых протеаз
Апоцинин		Ингибитор сборки оксидазы: ингибирует ассоциацию p47phox и мембраносвязанного гетеродимера	Поглотитель H ₂ O ₂
Дифенилен-йодоний		Ингибитор флавопротеина	Ингибитор НАДФ·Н-убихинонредуктазы, НАДФ·Н-дегидрогеназы, ксантиноксидазы, цитохром-p450-оксидоредуктазы, NOS и бактериальной никотиноксидазы
GK-136901		Заявленный ингибитор NOX1 и NOX4 оксидаз. Механизм действия не установлен, но структурное подобие с НАДФ·Н предполагает конкурентное субстратное ингибирование	-
ML171		Селективный ингибитор NOX1 оксидазы (IC ₅₀ 0,25 μM) по сравнению с другими изоформами НАДФ·Н-оксидаз (IC ₅₀ > 3 μM). Не поглощает АФК, генерируемые ксантиноксидазой	-
Nox2ds-tat	[H]-RKKRRQRRCSTRIRRL-NH ₂	Ингибитор сборки оксидазы: ингибирует ассоциацию субъединицы NOX2 и p47phox. Не удаляет O ₂ ^{•-} , генерируемый в системах, не содержащих клеток	-
Плумбагин		Ингибирует НАДФ-зависимое образование O ₂ ^{•-} в различных клеточных линиях, экспрессирующих NOX4 оксидазу; механизм действия неизвестен	Благодаря химической структуре может обладать АФК-поглощающим эффектом
PR-39	RRRPRPPYLPRPRPPFFPPRLP-PRIPPGFPPRFPPRF	Связывается с SH3 доменами p47phox субъединицы и препятствует связыванию с p22phox субъединицей	По-видимому, связывается с другими белками, содержащими SH3 домены
S17834		Предполагаемый прямой ингибитор НАДФ·Н-оксидазы, но механизм действия не установлен	-
VAS2870		Неустановленный механизм действия, не связывает O ₂ ^{•-}	-
VAS3947		Уменьшает АФК, производимые НАДФ·Н-оксидазой, обладает микромолярной активностью вне зависимости от изоформы, не ингибирует образование АФК ксантиноксидазой и eNOS активность	-

Примечание: eNOS — эндотелиальная NO-синтаза; SH3 — Src гомологичный 3 домен.

ную двухфотонную яркость. Кроме того, eNOS-зависимое фотоокисление наблюдалось только для этих 2 соединений, что сопровождается значительной внутриклеточной продукцией NO, учитывающей специфические фотоцитотоксические эффекты. Таким образом, очевидно, что эффективные фотоактивируемые аналоги NADPH, нацеленные на NOS, могут “продуцировать” важные последствия для генерации апоптоза в опухолевых клетках или модуляции NO-зависимых физиологических процессов. Также в исследованиях показана роль в ингибировании NOX ряда природных фенольных соединений, таких как берберин, тимохинон, катехин, целастрол, апоцинин, ресвератрол, куркумин, гесперидин и G-гесперидин и кверцетин [58, 67].

NOX1 и NOX2 оксидазы, по-видимому, являются главными причинами сосудистого окислительного стресса при сердечно-сосудистых заболеваниях, что делает их перспективными мишенями, однако требуется разработка высокоселективных ингибиторов этих изоформ. NOX2 оксидаза играет определяющую роль в окислительном стрессе и сосудистой дисфункции, вызываемой невосприимчивостью инсулина [62]. Острое и хроническое ингибирование NOX2 при помощи 18-аминокислотного пептида gp91ds-tat восстанавливает вазомоторную функцию и снижает окислительный стресс на животных моделях невосприимчивости инсулина [62]. У трансгенных мышей с эндотелиоспецифичной невосприимчивостью инсулина и удалённым NOX2-геном определяется пониженное образование супероксид-аниона и улучшенная васкулярная функция, что также свидетельствует о вовлечённости NOX2 оксидазы в патогенез ЭД при сахарном диабете [62]. Активация NOX2 оксидазы зафиксирована и подтверждена в нейроваскулярном эндотелии и нейронах при таких нейродегенеративных заболеваниях, как умеренные когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [68]. Выживаемость нейронов значительно уменьшается в присутствии β -амилоида, но токсический эффект последнего ослабляется в присутствии апоцинина, являющегося NOX2-ингибитором [21]. НАДФ•Н-оксидазы также рассматриваются в качестве терапевтических мишеней для новых методов лечения ишемического инсульта, часто сопровождаемого ЭД церебральных сосудов [47]. Такие ингибиторы NOX2 оксидазы, как апоцинин, дифенилейодоний, gp91ds-tat, VAS2870 (табл. 1), показали перспективные результаты по снижению повреждений и восстановлению подвергнутых ишемии лабораторных животных [47].

Роль АПФ2 в фармакологической коррекции ЭД

Следующей молекулярной мишенью, фармакологическое воздействие на которую может приводить к улучшению ЭД, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2, ACE2). АПФ2 катализирует транс-

формацию пептидов AngI и AngII в более короткие пептиды Ang-(1-9) и Ang-(1-7).

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) является важнейшим регулятором сердечно-сосудистого гомеостаза и играет значительную роль в патогенезе ЭД и атеросклероза [69].

Пониженное содержание Ang-(1-7), вызываемое деактивацией АПФ2, приводит к повреждению сосудов при АГ, сахарном диабете, атеросклерозе, болезнях почек [48]. Влияние низкомолекулярного соединения XNT, активирующего АПФ2, на эндотелиальную функцию изучалось на спонтанно-гипертензивных и диабетических крысах [31]. Вазодилаторные “отклики” аорты лабораторных животных на ацетилхолин и нитропруссид натрия значительно возрастали у принимавших XNT (1 мг/кг в день в течение 4 недель) животных с обеими патологиями. Фиксировалось также снижение уровня АФК в аорте [31].

В настоящий момент продемонстрировано, что сверхэкспрессия ACE2 и Ang-(1-7) защищают функцию эндотелиальных клеток и ингибируют атеросклеротическую эволюцию. Механизм защиты эндотелиальных клеток и антиатеросклеротического действия ACE2 и Ang-(1-7) обусловлен контррегуляцией передачи сигналов Ang II, ингибированием воспалительного ответа и увеличением способности антиоксиданта [69].

Аргиназа II — перспективная мишень для создания лекарственных средств, направленных на фармакологическую коррекцию эндотелий-ассоциированной патологии

Снижение биодоступности NO, ведущее к ЭД, может вызываться конкуренцией между эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) и аргиназой за общий субстрат – L-аргинин. Экспрессия аргиназы и её активность повышаются при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, включая ишемически-реперфузионные повреждения, гипертензию, атеросклероз, диабет [53, 61, 71].

В проведенных исследованиях предоставлены доказательства роли Arg-I в стимулировании старения эндотелиоцитов, подтверждающая, что как активация Arg-I, так и Arg-II имеют сходные функции, заключающиеся в индукции разобщения eNOS с субстратом. Молекулярные основы для существующего тонкого различия между Arg-I и Arg-II ожидают дальнейшего изучения [71].

Аргиназа способствует микрососудистой ЭД при ожирении. Ее влияние уменьшается с возрастом из-за более высокого уровня сосудистого окислительного стресса. Ожирение сопровождается ускоренным ремоделированием микрососудов, степень которого связана с количеством аргиназы в стенке сосудов [46].

В эндотелиальных клетках преобладает изоформа II аргиназы. Строение обеих аргиназных изоформ человека изучено при помощи рентгено-структурного ана-

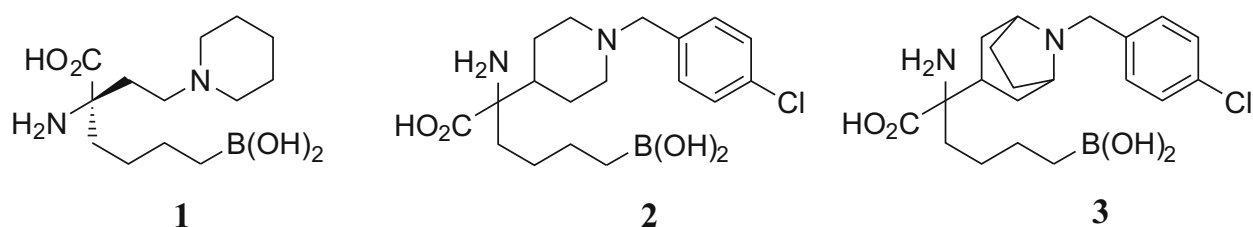


Рис. 3. Структурные формулы ингибиторов аргиназы, разработанных при помощи рационального дизайна.

лиза, что позволило выявить биядерный марганцевый кластер в активном сайте ферментов и идентичное строение активных сайтов. В активном сайте фермента в результате разрушения тетраэдрического интермедиата, формирующегося присоединением координированного ионами марганца гидроксид-аниона к гуанидиновой группе аргинина, образуются орнитин и мочевины. Важным этапом в создании ингибиторов аргиназы стало открытие 2-(*S*)-амино-6-бороногексановой кислоты (ABH) [61]. Фрагмент бороновой кислоты ABH подвергается нуклеофильной атаке гидроксид-аниона, в результате чего образуется тетраэдрический боронат-анион, напоминая интермедиат, приводящий к расщеплению аргинина. Рациональный дизайн более сильных ингибиторов привёл к пониманию того, что в α -положение аминокислотного фрагмента могут быть введены заместители, обеспечивающие дополнительные взаимодействия с аргиназой. Результатом этих работ стало получение (*R*)-2-амино-6-бороно-2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)гексановой кислоты (**1**) (рис. 3), обладающей субмикромольной активностью по отношению к человеческим аргиназам I и II [64]. Ингибитор **1** также был исследован *in vivo* на модели “ишемия миокарда/реперфузионное повреждение” и вызывал значительное снижение площади инфаркта [64]. Следует отметить, что энантиомер соединения **1**, отличающийся абсолютной конфигурацией стереоцентра, не проявляет ингибирующей активности по отношению к аргиназе и терапевтического эффекта при ишемии миокарда.

Введение пиперидинового и тропанового фрагментов в α -положение аминокислотного фрагмента ABH привело к получению ингибиторов аргиназы **2** и **3** соответственно (рис. 3), обладающих наномольной активностью по отношению к аргиназе человека [34]. Коррекция ЭД, вызываемой ожирением, была достигнута введением в рацион крыс ингибитора аргиназы N^o-гидрокси-нор-L-аргинина (нор-НОНА) [25]. При этом фиксировалось значительное увеличение экспрессии eNOS и уровня NO и значительное уменьшение содержания молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) в плазме [25]. Несмотря на приведённые терапевтические эффекты ингибиторов аргиназы, следует учитывать её присутствие в макрофагах, что может повлечь воспалительные и нежелательные эффекты на сосуды и некоторые органы [61].

Возможная роль регуляторного фермента GSNO-редуктазы (GSNOR) в фармакологической коррекции ЭД

Основными органами, зависимыми от GSNOR, являются сердце и сосудистая система. GSNOR является привлекательной терапевтической мишенью. Ингибирование GSNOR увеличивает доступность NO в клетке и, в свою очередь, нормализует NO-опосредованные сигнальные пути [18, 21].

Одной из физиологических форм NO является S-нитрозоглутатион (GSNO) цитоплазмы. Катаболизм GSNO при помощи регуляторного фермента GSNO-редуктазы (GSNOR) уменьшает количество GSNO *in vivo*, что влияет на процессы с участием NO, в том числе и на вазодилатацию. Эндотелиальная функция была исследована в условиях ингибирования GSNOR и установлено сосудорасширяющее действие GSNOR ингибитора N6338 [23]. У гипертензивных крыс пероральный приём N6338 в течение 14 дней снижал АД и васкулярный индекс сопротивления, и восстанавливал первоначально нарушенное поток-опосредованное расширение сосудов до уровня “нормальных животных”. Химическая формула N6338 в работе [23] и в перекрёстных ссылках не приведена.

Кроме того, идентифицированы десятки малых молекул, которые могут в разной степени ингибировать GSNOR [33, 37].

Две из них, N6022 (3-(5-(4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-1-(4-карбамоил-2-метилфенил)-1H-пиррол-2-ил)пропионовая кислота) и N91115 (Nivalis Pharmaceuticals) демонстрируют перспективность в качестве потенциально безопасных и эффективных ингибиторов GSNOR, которые прошли клинические испытания для лечения бронхиальной астмы (clinicaltrials.gov — NCT01316315) и муковисцидоза. На мышах показано, что соединение ILD SPL-334 функционирует как фармакологическое вещество для ослабления профибротических цитокинов и накопления коллагена в легких.

Таким образом, GSNOR может рассматриваться в качестве мишени для лекарственных препаратов, улучшающих ЭД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С энзимологической точки зрения NOS обладает рядом уникальных свойств. NOS — самый регулируемый в биологии фермент, это единственный из известных ферментов, который имеет 5 кофакторов. В ре-

зультате процесс генерации оксида азота представляет собой наиболее чувствительную систему, реагирующую на многие изменения, происходящие в организме.

Исследования, свидетельствующие о повсеместной локализации аргиназы I и II, позволяют не останавливаться на этой дифференциации и не делать каких-либо существенных различий между селективными и неселективными ингибиторами. Кроме того, все ингибиторы аргиназы разделяют на специфические, действующие непосредственно на фермент и блокирующие его активный центр, и неспецифические, действующие на фермент опосредованно.

NOX1 и NOX2 оксидазы как изоформы НАДФ-Н-оксидазы, экспрессируемые эндотелиальными клетками, ангиотензинпревращающий фермент 2, а также GSNO-редуктазы могут представлять интерес в направленном поиске лекарственных средств для фармакологической коррекции ЭД.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Воронков, А. И. Робертус, И. Н. Тюренков, *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*, **7**(3), 54 – 57 (2008).
2. А. А. Герасимов, *Совр. проблемы науки и образования*, **3**, 18 – 28 (2015).
3. Н. Г. Гуманова, Е. Б. Артющкова, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **143**(6), 619 – 622 (2007).
4. Л. В. Корокина, И. М. Колесник, М. В. Покровский и др., *Кубан. науч. мед. вестник*, **9**(14), 66 – 69 (2009).
5. М. В. Корокин, М. В. Покровский, О. О. Новиков и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **152**(7), 77 – 79 (2011).
6. М. В. Корокин, М. В. Покровский, О. О. Новиков и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **152**(8), 173 – 175 (2011).
7. Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров, М. В. Покровский и др., *Кубан. науч. мед. вестн.*, **1**(2), 146 – 149 (2007).
8. М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров и др., *Кубан. науч. мед. вестн.*, **10**(91), 72 – 77 (2006).
9. М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, М. В. Корокин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **71**(2), 29 – 31 (2008).
10. М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **148**(8), 154 – 158 (2009).
11. М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. В. Гуреев и др., *Акушерство и гинекол.*, **2**, 16 – 20 (2011).
12. М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. В. Гуреев и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(2), 14 – 16 (2012).
13. И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **71**(1), 49 – 51 (2008).
14. И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. И. Робертус, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(6), 57 – 59 (2009).
15. И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс, Е. В. Волотова, *Вестн. Рос. акад. мед. наук*, **67**(7), 50 – 57 (2012).
16. С. А. Цепелева, М. В. Покровский, Т. Г. Покровская и др., *Кубан. науч. мед. вестн.*, **4**, 185 – 188 (2011).
17. F. AlibazOner, S. Yurdakul, E. Oner, et al., *Endocrine.*, **40**(2), 280 – 284 (2011).
18. Scott D. Barnett, Iain L. O. Buxton, *Crit Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **52**(3), 340 – 354 (2017).
19. K. BajukStuden, M. Šebeštjen, M. Pfeifer, J. Preželj, *European Journal of Endocrinology*, **164**(3), 389 – 395 (2011).
20. C. Borghi, M. C. Acelajado, Y. Gupta, S. Jain, *J. Human Hypertension*, **31**(10), 605 – 610 (2017).
21. S. Cahill-Smith, J.-M. Li, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **78**, 441 – 453 (2014).
22. E. Cangiano, J. Marchesini, G. Campo, et al., *Am. J. Cardiovascular Drugs*, **11**(3), 189 – 198 (2011).
23. Q. Chen, R. E. Sievers, M. Varga, et al, *J. Appl. Physiol.*, **114**, 752 – 760 (2014).
24. L. L. Chen, F. Yu, T. S. Zeng, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **659**(2 – 3), 296 – 301 (2011).
25. J. H. Chung, J. Moonb, Y. S. Lee, et al, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **451**, 179 – 183 (2014).
26. G. R. Drummond, S. Selemidis, K. K. Griendling, Sobey C. G., *Nat. Rev. Drug Discovery*, **10**, 453 – 471 (2011).
27. G. R. Drummond, C. G. Sobey, *Trends EndocrinolMetab.*, **25**(9), 452 – 63 (2015).
28. J. Dutzmann, J. Bauersachs, D. G. Sedding, *Vascular Pharmacol.*, **107**, 20 – 26 (2014).
29. S. Erbs, E. B. Beck, A. Linke, et al., *Int. J. Cardiol.*, **146**(1), 56 – 63 (2011).
30. C. Erem, H. M. Ozbas, I. Nuhoglu, et al., *Experim. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **122**(5), 295 – 302 (2014).
31. R. A. Fraga-Silva, F. P. Costa-Fraga, T. M. Murça, et al, *Hypertension*, **61**, 1233 – 1238 (2013).
32. J. Geng, H. Xu, X. Yu, et al., *Molec. Med. Reports*, **19**(1), 432 – 440 (2019).
33. S. Green, L. E. Chun, A. K. Patton, et al., *Biochemistry*, **51**(10), 2157 – 2168 (2014).
34. A. Golebiowski, D. Whitehouse, R. P. Beckett, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 4837 – 4841 (2013).
35. H. Haybar, S. Shahrabi, H. Rezaeeyan, et al., *Cardiovasc. Toxicol.*, **19**(1), 13 – 22 (2019).
36. M. T. Inanc, N. Kalay, T. Heyit, et al., *Echocardiography*, **27**(8), 997 – 1003 (2010).
37. H. Jiang, D. J. Polhemus, K. N. Islam, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **21**(5), 478 – 485 (2016).
38. I. F. Kayaalt, N. Kalay, E. Basar, et al., *Heart and Vessels.*, **25**(2), 92 – 96 (2011).
39. Kishimoto N, Hayashi T, Sakuma I, et al., *Int. J. of Cardiology*, **145**(1), 21 – 26 (2010).
40. M. V. Korokin, M. V. Pokrovsky, O. S. Gudyrev. et al., *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **6**(5), 1548 – 1552 (2015).
41. D. A. Kostina, T. G. Pokrovskaya, A. A. Stepchenko, *Int. J. Pharm. Technol.*, **8**(2), 14291 – 14299 (2016).
42. P. R. Kvietyts, D. N. Granger, *Free Radical. Biol. Med.*, **52**, 556 – 592 (2012).
43. Kyoung-Ha Park, Woo Jung Park, *J. Korean Med. Sci.*, **30**(9), 1213 – 1225 (2015).
44. R. Lee, M. Margaritis, K. Channon, C. Antoniades, *Cur. Med. Chem.*, **19**, 2504 – 2520 (2012).
45. H. Li, M. Li, P. Liu, *Hypertension*, **68**(2), 478 – 490 (2016).
46. S. Masi, R. Colucci, E. Duranti, et al., *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biol.*, **38**, 2474 – 2483 (2018).
47. S. K. McCann, C. L. Roulston, *Brain Sci.*, **3**, 561 – 598 (2013).
48. A. C. Montezano, A. N. D. Cat, F. J. Rios, R. M. Touyz, *Cur. Hypertens. Rep*, **16**, 431 (2014).
49. H Nagashima, M. Endo, *Heart Vessels*, **26**(4), 428 – 434 (2011).
50. M. Peller, K. Ozierański, P. Balsam, et al., *Cardiology J.*, **22**(6), 708 – 716 (2015).
51. S. Perl, I. Schmölzer, H. Sourij, et al., *Int. J. Cardiol.*, **139**(3), 289 – 296 (2010).
52. L. Pérez, A. Vallejos, C. Echeverria, et al., *Lab. Invest*, **99**(3), 421 – 437 (2019).
53. L. A. Rabelo, F. O. Ferreira, V. Nunes-Souza, et al., *Oxidative Med. Cell. Longevity*, Article ID 924860 (2015).
54. M. Radenković, M. Stojanović, T. Potpara, M. Prostran, *BioMed Res. Int.*, **52**, 556 – 592 (2013).
55. M. Radenković, M. Stojanović, I. M. Nešić, M. Prostran, *Indian J. Med. Res.*, **144**, 154 – 168 (2016).
56. Rizza S., Cardellini M., Porzio O., et al., *Atherosclerosis*, **215**(1), 180 – 183 (2011).

57. M. Rojas, T. Lemtalsi, H. A. Toque, et al., *Antioxidants (Basel)*, **6**(2), 43 (2017).
58. Amanda Sampaio, João Dario de Mattos, Renata Alves, et al., *Int. J. Cardiovasc. Sci.*, **30**(3), 126 – 151 (2017).
59. A. S. Shabelnikova, V. D. Lutsenko, M. V. Pokrovskii, et al., *Res. J. Med. Sci.*, **9**(4), 200 – 203 (2015).
60. E. A. Shakhno, T. A. Savitskaya, T. G. Pokrovskaya, et al., *Res. Result: Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, **2**(1), 30 – 35 (2016).
61. J. Steppan, D. Nyhan, D. Berkowitz, *Front. Immunol.*, **4**, 278 (2013).
62. P. Sukumar, H. Viswambharan, H. Imrie, et al., *Diabetes*, **62**, 2130 – 2134 (2013).
63. A. Syngle, K. Vohra, A. Sharma, L. Kaur, *Clin. Rheumatol.*, **29**(7), 763 – 770 (2010).
64. M. C. Van Zandt, D. L. Whitehouse, A. Golebiowski, et al., *J. Med. Chem.*, **56**, 2568 – 2580 (2013).
65. H. Xiaozhen, Yun Z., Mei Z., Yu S., *Blood Pressure*, **19**(1), 40 – 47 (2010).
66. V. I. Yakushev, M. V. Pokrovskii, *Res. Result: Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, **2**(3), 28 – 46 (2016).
67. M. Yousefian, N. Shakour, H. Hosseinzadeh, et al., *G. Phytomedicine*, **55**, 200 – 213 (2019).
68. C. Zhang, T. W. Hein, W. Wang, et al., *Faseb. J.*, **15**, 1264 – 1266 (2001).
69. Y. H. Zhang, Q. Q. Hao, X. M. Zhou, et al., *Inflamm Res.*, **64**(3 – 4), 253 – 260 (2015).
70. A. R. Zankl, B. Ivandic, M. Andrassy, et al., *Clin. Res. Cardiol.*, **99**(12), 787 – 794 (2010).
71. C. Zhu, Yi Yu, J. P. Montani, et al., *BMC Res. Notes*, **10**, 82 – 89 (2017).

Поступила 17.05.19

SEARCH OF NEW TARGETS FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

L. V. Korokina¹, M. V. Pokrovskii¹, K. V. Kudryavtsev², M. V. Korokin¹,
O. S. Gudyrev¹, and I. V. Golubev¹

¹ Medical Research Institute, Belgorod State University, ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015 Russia

² Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

Cardiovascular diseases are still among the main causes of death and dismemberment in humans, which stimulates investigations for deeper insight into pathogenesis and search for prophylaxis and treatment methods. The modern therapy of arterial hypertension and other cardiovascular diseases is based on the necessity of correction of the endothelial function as marker of the antihypertensive and other treatments. In practice, this implies that a decrease in the arterial pressure (AP) without normalization of endothelial function cannot be considered successfully solved clinical task. However, presently there are no drugs for specific pharmacological correction of L-arginine – eNOS (nitric oxide synthase) metabolism. Violation of these pathways is the universal and basic trigger mechanism initiating the cascade of metabolic disorders leading to of arterial hypertension and other cardiovascular diseases. Arginases 1 and 2, NOX1 and NOX2 oxidases (as NADPH oxidase isoforms expressed by endothelial cells), angiotensin-converting enzyme 2, and GNSO reductases can be of interest in this directional search for drugs capable of correcting endothelial dysfunction.

Keywords: endothelial dysfunction pharmacological correction target nitrogen oxide.