

ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ СУДИННОГО СТАРІННЯ: ОГЛЯД VASCAGENET

Частина 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Наша фізична форма залежить від потужної мережі здорових кровоносних судин, які ефективно доставляють нутрієнти до органів і тканин і відводять токсини. Велику роль у цих процесах відіграє аорта, яка завдяки своїм еластичним властивостям послаблює зумовлену скороченнями серця пульсацію й підтримує постійний кровоток на рівні артеріол (Laurent et al., 2001). Старіння спричиняє структурні та функціональні зміни судинної стінки (Climie et al., 2023), зокрема прогресивне збільшення її жорсткості внаслідок ендотеліальної дисфункції, проліферації гладком'язових клітин судин, змін складу позаклітинного матриксу, окисного стресу, накопичення ліпідів і запалення. Унаслідок цих процесів аорта втрачає свою здатність послаблювати пульсацію, що призводить до наростання пульсового тиску, подальшого підсилення ендотеліальної дисфункції та наростання жорсткості артерій. Важливо, що й ендотеліальна дисфункція, й підвищена жорсткість артерій виступають незалежними чинниками ризику кардіоваскулярної захворюваності та смертності (Bonetti et al., 2003; Laurent et al., 2001; Terentes-Printzios et al., 2017; Yoshii et al., 2020).

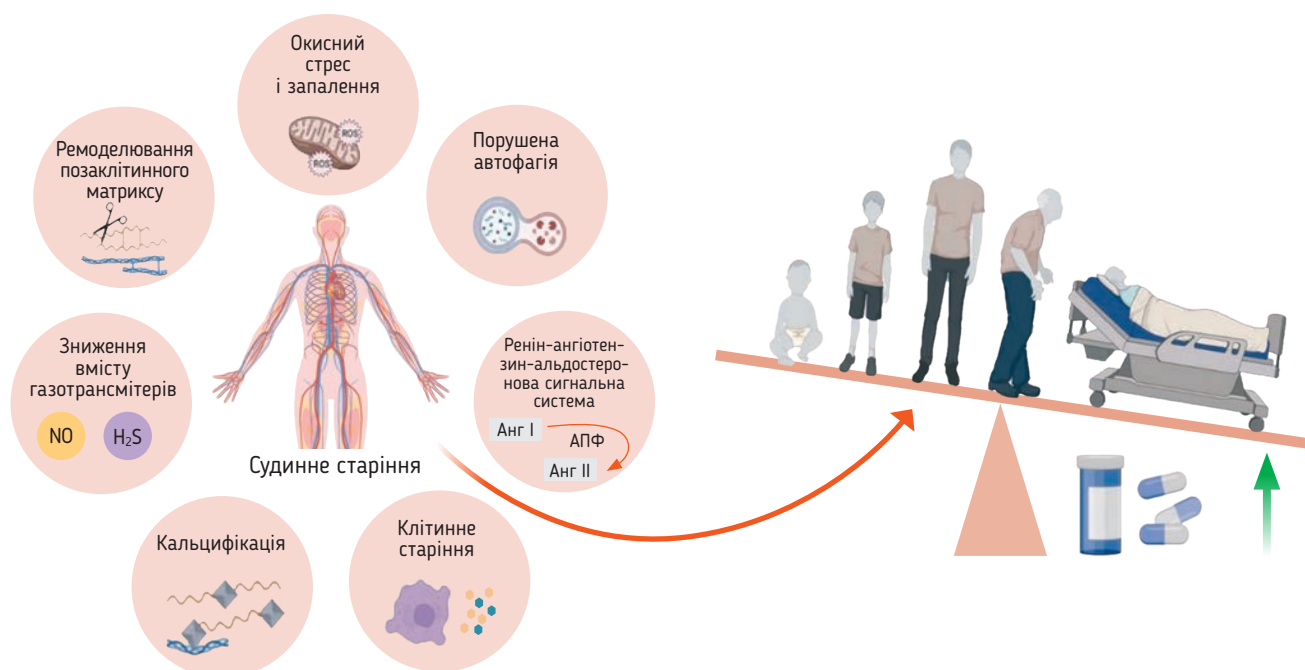


Рис. 1. Концепція судинного старіння

Примітки. Анг – ангіотензин; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент.

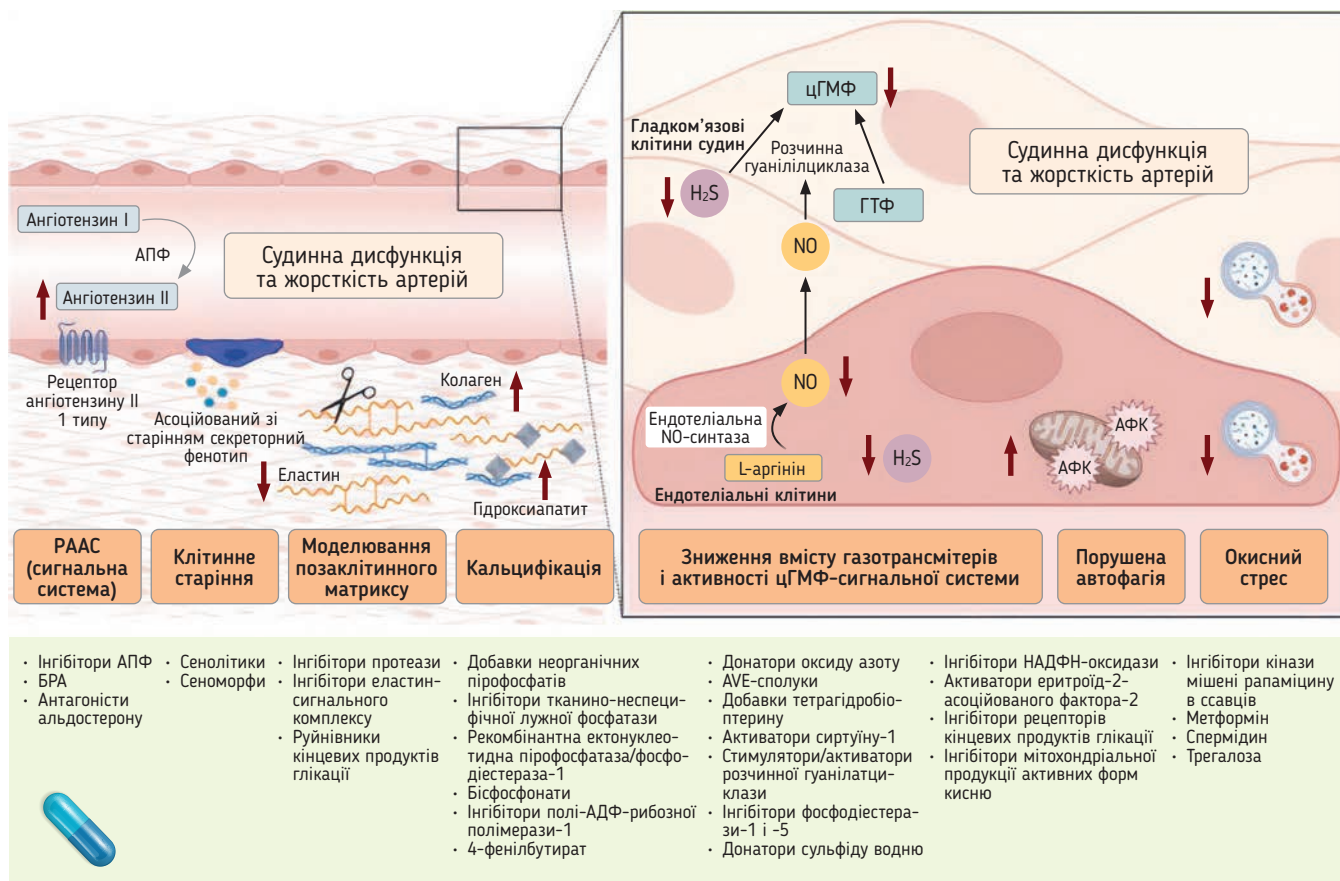


Рис. 2. Огляд механізмів судинного старіння та потенційних терапевтичних стратегій

Примітки. АФК – активні форми кисню; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ГТФ – гуанозинтрифосфат; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат.

У зв'язку з цим судинне старіння (рис. 1) має значний несприятливий вплив на стан здоров'я та призводить до низки пов'язаних із віком хвороб, які асоціюються з великим соціально-економічним тягарем. Підраховано, що лише в Євросоюзі на серцево-судинні захворювання (ССЗ), ішемічну хворобу серця та цереброваскулярні хвороби витрачають близько 150 млрд євро на рік (Wilkins et al., 2017), причому цей показник не включає витрати, пов'язані з лікуванням артеріальної гіпертензії (АГ) й інших хвороб серця.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, очікується, що кількість людей віком понад 60 років зросте з 1 млрд у 2020 р. до майже 2,1 млрд у 2050 р. Це підкреслює потребу в сприянні здоровому старінню, зокрема в збільшенні тривалості життя в стані хорошого здоров'я, а також у профілактиці та відтермінуванні наростання жорсткості артерій і розвитку ендотеліальної дисфункції. Утім, станом на сьогодні цій стратегії приділяють недостатньо уваги. У клінічній практиці монітують і контролюють низку чинників кардіоваскулярного ризику, якот АГ, гіперхолестеринемію та цукровий діабет (ЦД), але терапевтичні стратегії, спрямовані на сповільнення судинного старіння, досі відсутні. Для впровадження таких стратегій необхідне забезпечення адекватного рутинного моніторингу функції судин у клініці. Наприклад, ендотеліальну функцію можна

визначати за допомогою вимірювання потокозалежної вазодилатації, а жорсткість судин – за допомогою розрахунку швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ). ШППХ являє собою швидкість хвилі тиску, яка пересувається системою артерій і є більшою в умовах підвищеної жорсткості судин. Золотим стандартом методу визначення ШППХ у наш час є магнітно-резонансна томографія (МРТ), оскільки цей метод дає змогу точно оцінити морфологію та функцію аорти. Недоліком МРТ є висока вартість, тому частіше використовується тонометрія на сонній і стегновій артерії з розрахунком каротидно-феморальної ШППХ (Segers et al., 2020).

У цьому огляді описуються механізми судинного старіння та пропонувані фармакологічні й дієтологічні втручання (рис. 2).

ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ МЕХАНІЗМІВ І СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, ЯКІ БЕРУТЬ УЧАСТЬ У СУДИННОМУ СТАРІННІ

Окисний стрес

Активні форми кисню (АФК) є природними побічними продуктами аеробного метаболізму клітин. Хоча в помірних концентраціях АФК є ключовими молекулами в регуляції біологічних функцій,

надмірна їх продукція є шкідливою. Для зменшення вмісту АФК клітини свавільно нейтралізують їх, переводячи в нетоксичну форму за допомогою систем антиоксидантів (Valiko et al., 2007), які включають ферменти супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, а також неферментні молекули: глутатіон, вітаміни С та Е.

АФК є ключовими ефекторами судинного старіння. У міру збільшення віку мітохондрії стають дисфункціональними у зв'язку з окисним ушкодженням мітохондріальної ДНК (Mikhed et al., 2015). Відповідно, для забезпечення достатнього вироблення АТФ наростає й продукція АФК (Mikhed et al., 2015), а ефективність антиоксидантних систем знижується (Inal et al., 2001). Такий дисбаланс зумовлює стан постійного окисного стресу та модифікацію білків, ліпідів і ДНК (Wei and Lee, 2002). Накопичення ушкоджених біомолекул зрештою призводить до клітинного старіння (Beckman and Ames, 1998). Мітохондріальні АФК можуть активувати фактори транскрипції, наприклад ядерний фактор каппа В (ЯФ-кВ) та білок-активатор-1, стимулюючи запалення (Ungvari et al., 2018). Активація ЯФ-кВ та пригнічення еритроїд-2-асоційованого ядерного фактора призводить до ендотеліальної дисфункції, зменшення біодоступності оксиду азоту (NO) та збільшення вмісту вазоконстрикторних молекул (Ungvari et al., 2018). Ці зміни спричиняють подальше наростання окисного стресу й запалення, запускаючи хибне коло, яке призводить до дисфункції судин (Clapp et al., 2004; Kirkman et al., 2021).

Вплив на продукцію АФК у мітохондріях сприятливо діє на процеси старіння. Зокрема, ресвератрол – природний поліфенол – здатен послаблювати мітохондріальний окисний стрес завдяки прицільній активації сиртуїну-1 (Howitz et al., 2003), а міметик супероксиддисмутази та каталази під назвою Euk-8 відновлює вихідний рівень окисного стресу, покращує продукцію NO (Andersson et al., 2010) і захищає від несприятливих наслідків експериментальної АГ: ремоделювання шлуночків і декомпенсації серця (van Empel et al., 2006). Протективні ефекти описано й для убіхінону (біодобавка MitoQ) (Graham et al., 2009; Gioscia-Ryan et al., 2018; Gioscia-Ryan et al., 2014). Ця біодобавка покращувала ендотеліальну функцію (Gioscia-Ryan et al., 2014) та зменшувала деградацію еластину (Gioscia-Ryan et al., 2018) в моделях судинного старіння *in vivo*. У клінічному дослідженні MitoQ покращувала дилатацію плечової артерії та зменшувала жорсткість аорти в осіб похилого віку (Rossman et al., 2018). Паралельно в учасників відзначалося зниження маркерів окисного стресу (Gioscia-Ryan et al., 2018; Gioscia-Ryan et al., 2014). Крім того, було виявлено, що лікування MitoQ покращує функцію ендотелію в пацієнтів із захворюванням периферичних артерій (Park et al., 2020).

Широко вивчається також роль НАДФ-оксидази та регульованої нею продукції АФК (Frazziano et al., 2014). Родина НАДФ-оксидаз включає сім ізоформ, чотири з яких (NOX-1, -2, -4 та -5) експресуються в судинах (Drummond and Sobey, 2014). На експресію цих ферментів впливають прозапальні медіатори та цитокіни, а докази свідчать, що їхня експресія й активність наростають із віком і корелюють із жорсткістю аорти (Sorescu et al., 2002; Vendrov et al., 2015).

У низці експериментальних моделей ССЗ інгібітори різних ізоформ НАДФ-оксидази продемонстрували сприятливий ефект (Cayatte et al., 2001; Wind et al., 2010). Наприклад, інгібітори 1-ї та 4-ї ізоформ GKT136901 і GKT137831 протидіяли утворенню атеросклеротичних бляшок і ремоделюванню серця (Vendrov et al., 2010; Zhao et al., 2015). Клінічні дослідження селективних інгібіторів НАДФ-оксидази досі тривають (Sylvester et al., 2022).

Ключовим фактором окисно-відновного гомеостазу виступає білок NRF2 – фактор транскрипції, який регулює експресію гемоксигенази та глутатіон-S-трансферази (Cui et al., 2016). Цей білок послаблює вплив окисного стресу за таких асоційованих із віком патологій, як хвороба Альцгеймера, ЦД та ССЗ (Kobayashi et al., 2016). У моделі старіння *in vivo* було продемонстровано, що наростання вмісту АФК корелює зі зменшенням активності NRF2 (Ungvari et al., 2011). Новітні терапевтичні стратегії фокусуються на розриві взаємодії білків NRF2 та KEAP1. Білок KEAP1 пригнічує активність NRF2, сприяючи його протееосомному руйнуванню. Показано, що бардоксолону метил і сульфорафан зв'язуються з KEAP1, сприяючи вивільненню NRF2 і транскрипції генів антиоксидантів. Ці сполуки продемонстрували вазопротекторну дію в контексті ЦД, атеросклерозу та хронічної хвороби нирок (Cakir et al., 2022; Pan et al., 2022; Pergola et al., 2011; Tan et al., 2014), але одне з досліджень було передчасно припинено у зв'язку зі збільшенням частоти побічних явищ серцевого профілю в групі бардоксолону метилу (de Zeeuw et al., 2013).

У старінні артерій вагому роль відіграють рецептори RAGE – рецептори кінцевих продуктів глікації. Активація RAGE на ендотеліальних клітинах посилює активність НАДФ(Н), збільшуючи окисний стрес і формуючи запальний фенотип (Wautier et al., 2001). Підвищені сироваткові рівні розчинних форм RAGE асоціюються з підвищеною смертністю в осіб похилого віку (Butcher et al., 2019). Відзначено, що RAGE активує накопичення кінцевих продуктів глікації (Ahmed et al., 1997; Odetti et al., 1998; Schleicher et al., 1997). У зв'язку з цим розглядається терапевтичний вплив на експресію й ефекти RAGE. Зокрема, тіазолідиндіони (Peyroux and Sternberg, 2006), розиглітазон (Wang et al., 2006) і антагоністи рецепторів ангіотензину II (Yamagishi et al., 2008) зменшують асоційовану з RAGE продукцію АФК.

Література

Roth L., Dogan S., Guvenç Tuna B., et al. Pharmacological modulation of vascular ageing: a review from VascAgeNet. *Ageing Research Reviews*. 2023 Dec; 92: 102122.