

# ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ СУДИННОГО СТАРІННЯ: ОГЛЯД VASCAGENET

## Частина 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

### РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) є ключовою вазоактивною системою в регуляції артеріального тиску та функцій серця, судин і нирок. Із хронічною гіперактивацією РААС асоціюються застійна серцева недостатність, системна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, тому РААС розглядають як важливу терапевтичну мішень (Jia et al., 2018) і наріжний камінь лікування хвороб, асоційованих із жорсткістю артерій (Laurent et al., 2021). Усі блокатори РААС (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II й антагоністи альдостерону) зменшують жорсткість артерій (Li et al., 2020; Mahmud and Feely, 2002, 2004; Shahin et al., 2012). Пригнічення РААС сприяє зменшенню запалення, фіброзу, окисного стресу та судинного ремоделювання завдяки вивільненню оксиду азоту (NO), простагліцину, брадікініну та гіперполяризуючих факторів ендотеліального походження (Pacurari et al., 2014), сповільнюючи судинне старіння.

Запропоновано й нові фармакотерапевтичні стратегії впливу на РААС (Oparyl and Schmieder, 2015). Зокрема, було виявлено рецептор прореніну, який зв'язується з молекулою – попередником реніну (прореніном) і сприяє утворенню ангіотензину II у тканинах кардіоваскулярної системи (Nguyen et al., 2002; Simons et al., 2020). Активація цього рецептора призводить до проліферації гладком'язових клітин судин, ендотеліальної дисфункції, неоваскуляризації та розвитку судинних патологій (Ramkumar et al., 2021), тому рецептор прореніну вважають потенційною мішенню нових препаратів для лікування хвороб, асоційованих із судинним старінням (Xu et al., 2022). Іншими мішенями впливу є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (Chamsi-Pasha et al., 2014; Wang et al., 2012) та різні ізоформи ангіотензину (1-7). Останні знижують артеріальний тиск, протидіють гіпертрофії різних відділів серця, фіброзу й атеросклерозу (Medina and Arnold, 2019).

### КЛІТИННЕ СТАРІННЯ

Клітинне старіння включає три основні види: індуковане онкогенами, індуковане стресом і реплікативне (Regulski, 2017). Накопичення постарілих клітин призводить до дисфункції відповідної тканини (Katzir et al., 2021). Основною ознакою постарілих клітин є зупинка клітинного циклу та продукція прозапальних цитокінів, факторів росту та протеаз, що має назву асоційованого зі старінням секреторного фенотипу (Kumari and Jat, 2021). Незважаючи на зупинку росту, постарілі клітини не підлягають апоптозу й залишаються метаболічно активними (Csekes and Rackova, 2021). Для виявлення старіння клітин застосовують аналіз активності SA- $\beta$ -галактозидази та визначення асоційованих зі старінням вогнищ гетерохроматину, ламіну-B1, преламіну A (прогерину) та молекул асоційованого зі старінням секреторного фенотипу (Munoz-Espin and Serrano, 2014). Однак жоден із цих маркерів не є універсальним або специфічним для клітинного старіння, тому бажано застосовувати визначення трьох і більше маркерів (Inci et al., 2022).

За результатами експериментів на мишах, клітинне старіння й асоційований зі старінням секреторний фенотип спричиняють збільшення жорсткості аорти й ендотеліальну дисфункцію (Clayton et al., 2023). В осіб похилого віку також описано дефекти функції ендотелію на тлі підвищеної експресії маркерів старіння (Rossman et al., 2017). У постарілих ендотеліальних клітинах спостерігається зменшення експресії й активності NO-синтази, що призводить до зниження біодоступності NO (Hayashi et al., 2008), а в гладком'язових клітинах судин до кальцифікації та запалення (Lin et al., 2023). Зокрема, накопичення постарілих клітин призводить до асоційованих із віком хвороб, включаючи серцево-судинні захворювання (ССЗ) (Bozaykut, 2019). У зв'язку з цим багатообіцяльним підходом до лікування таких хвороб є лікування, спрямоване на постарілі клітини, – сенотерапія. Сенотерапевтичні препарати переважно поділяються на дві групи: сенолітики, які селективно елімінують

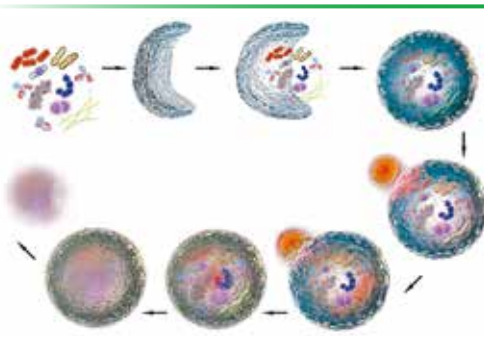
постарілі клітини, індукуючи їхню смерть, і сеноморфи, які протидіють несприятливій дії асоційованого зі старінням секреторного фенотипу, не впливаючи на загальну кількість постарілих клітин (Kim and Kim, 2019).

Постарілі клітини зазвичай резистентні до клітинної смерті завдяки потужній експресії білків, що сприяють виживанню, але деякі речовини (інгібітори родини білків BCL-2, p53-зв'язувальні інгібітори, інгібітори кіназ) і природні сполуки здатні знищувати постарілі клітини (Niedernhofer and Robbins, 2018). Доклінічні дослідження показали, що речовина під назвою ABT737, яка належить до інгібіторів родини білків BCL-2, стимулює апоптоз, демонструючи сенолітичний потенціал (Ovadya and Krizhanovsky, 2018). Біодоступний при оральному прийомі аналог ABT737 – експериментальний препарат навітоклакс – здатен усувати постарілі клітини при атеросклерозі (van Deursen, 2019) та сповільнювати кардіоваскулярне старіння, зменшуючи жорсткість аорти й покращуючи ендотеліальну функцію (продemonстровано в експерименті на старих мишах) (Clayton et al., 2023). У зв'язку з цим навітоклакс може мати потенціал для лікування асоційованих із віком ССЗ (Childs et al., 2016). Хоча клінічні дослідження щодо

сенолітичного застосування навітоклаксу відсутні, ефективність і безпеку цього препарату було продемонстровано в пацієнтів з онкологічними хворобами (Cleary et al., 2014; Harrison et al., 2022). Іще однією можливістю сенолітичної терапії є поєднання інгібітора тирозинкінази дасатинібу з природним флавоноїдом кверцетином. Ця комбінація зменшує кількість постарілих клітин, знижує вазомоторну дисфункцію та кальцифікацію аорти (Roos et al., 2016), а також покращує функцію серця, подовжує тривалість життя в задовільному стані здоров'я та зменшує вміст маркерів старіння в старих мишей (Zhu et al., 2015). Клінічне дослідження комбінації дасатинібу та кверцетину (NCT02874989) продемонструвало її сприятливий вплив на загальну слабкість і фізичні функції пацієнтів з ідіопатичним легеним фіброзом (Justice et al., 2019). Наразі тривають дослідження цієї та схожих комбінацій у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, діабетичною хворобою нирок, остеoarтритом і COVID-19 (Chaib et al., 2022).

Сеноморфи уособлюють собою іншу стратегію боротьби з постарілими клітинами – модуляцію їхнього секреторного фенотипу (Fuhrmann-Stroisnigg et al., 2017). Показано, що симвастатин, який широко використовується для зниження вмісту

холестерину, впливає на асоційований зі старінням секреторний фенотип у постарілих фібробластах (Liu et al., 2015). Потенційним сеноморфом є також рапаміцин – інгібітор мішені рапаміцину ссавців, для котрого продемонстровано здатність збільшувати тривалість життя в мишей (Harrison et al., 2009). Рапаміцин також зменшує шкідливий вплив окисного стресу на скоротливість судин, частково завдяки збереженню функціональної здатності стовбурових клітин і реалізації протизапальних ефектів (Gao et al., 2011). Пригнічувати запалення стінки артерій і запобігати підвищенню їхньої жорсткості здатен активатор SIRT1 – ресвератрол (дані отримано в експерименті на приматах) (Mattison et al., 2014). Іншими потенційними сеноморфами є відмінні від рапаміцину інгібітори мішені рапаміцину ссавців (Liu et al., 2015), антиоксиданти (Si and Liu, 2014), активатори сиртуїну (Hubbard and Sinclair, 2014), протизапальні засоби (Soto-Gamez and Demaria, 2017), активатори автофагії (Nakamura and Yoshimori, 2018) й активатори протеасом (Kim and Kim, 2019).



Станом на сьогодні клінічні дослідження сенотерапевтичних засобів для протидії ССЗ та судинному старінню відсутні. Проблемою є неможливість застосовувати в кардіології препарати з вираженими по-

бічними ефектами, що робить застосування деяких сенолітиків неможливим. Окрім того, залишаються невирішеними питання щодо механізму дії та довгострокових ефектів сенолітичних препаратів. Утім, і сенолітична, і сеноморфна терапія є багатообіцяльними методами профілактики та лікування пов'язаної з віком судинної дисфункції, які потребують подальших досліджень.

## МАКРОАВТОФАГІЯ

Макроавтофагія являє собою складний внутрішньоклітинний процес, який передбачає доставку складників клітини до лізосом та їх руйнування. Макроавтофагія на певному рівні відбувається в більшості тканин, забезпечуючи постійне оновлення компонентів клітини, проте стресові сигнали (нестача нутрієнтів, окисне ушкодження) сприяють посиленню цих процесів із метою отримання додаткової енергії для підтримки життєздатності клітини в несприятливих умовах. Системна чи тканинспецифічна делеція асоційованих з автофагією генів може спричиняти тяжкі вади або навіть смерть, що підтверджує гіпотезу про важливість автофагії для підтримки здоров'я. Існує теорія, що порушення

регуляції автофагії є одним із патогенетичних механізмів судинного старіння й асоційованих із ним патологічних станів (Nussenzweig et al., 2015). Доклінічні дані свідчать, що модифікація способу життя та зміни харчування реалізують свій сприятливий ефект завдяки нормалізації процесів макроавтофагії. На жаль, із віком автофагічна активність знижується у зв'язку з порушенням функції лізосом і зниженням експресії деяких ключових для автофагії генів. У результаті цього відбувається накопичення ушкоджених макромолекул та органел, спричиняючи судинне старіння. Для з'ясування впливу дефектів макроавтофагії на стан судин було створено лінії лабораторних мишей із делеціями генів автофагії (*Atg5*, *Atg7*). Дефектна автофагія в гладком'язових клітинах судин, ізольованих від таких тварин, запускає передчасне старіння (Grootaert et al., 2015). Гладком'язовим клітинам судин із дефектами автофагії притаманні також порушення потенціалу міграції, активація компонентів інфламасом і посилений синтез колагену.

Нещодавні докази свідчать, що автофагія також бере участь у контролі скоротливої функції м'язів і гомеостазу  $\text{Ca}^{2+}$  (De Munck et al., 2020, 2022; Michiels et al., 2015), а дефекти автофагії асоціюються з підвищеною жорсткістю артерій (De Munck et al., 2022). Імовірно, останнє зумовлене пасивним ремоделюванням стінки аорти. Загалом дефекти автофагії асоціюються із судинними захворюваннями (Mameli et al., 2022). Розлади процесів автофагії в ендотеліальних клітинах порушують утворення NO (Bharath et al., 2014), необхідного для належної вазодилатації, та підвищують проникність ендотеліального бар'єра (Patella et al., 2016).

Низці несприятливих ефектів, асоційованих зі старінням артерій, можна запобігти завдяки підсиленню автофагії за допомогою певних препаратів. Наприклад, в експерименті на мишах застосування трегалози, здатної підсилювати автофагію, покращує опосередковану NO ендотеліалезалежну вазодилатацію шляхом зниження окисного стресу та нормалізує експресію прозапальних цитокінів (LaRocca et al., 2012). Аналогічно в експерименті на гіпертензивних щурах застосування трегалози покращує функцію судин і зменшує жорсткість артерій (McCarthy et al., 2019). Багатообіцяльним нутрицевтиком для протидії старінню артерій може бути спермідин – природний поліамін, який стимулює автофагію шляхом пригнічення ацетилтрансфераз (Pietrocola et al., 2015). Біодобавки спермідину зменшують жорсткість артерій, відновлюють

опосередковану NO вазодилатацію та зменшують уміст маркерів окисного стресу в старих мишей (LaRocca et al., 2013). Показано, що деякі засоби та речовини природного походження (великолистий жовтий чай, куркумін, кофеїн і ресвератрол) здатні індукувати автофагію в клітинах судин і протидіяти їх старінню. Водночас імовірно, що ці засоби можуть мати й інші клітинні мішені, крім індукції автофагії.

На сайті ClinicalTrials.gov зареєстровано >200 клінічних досліджень на тему автофагії. Значна частка цих досліджень стосується лізосомотропних засобів на кшталт гідроксихлорохіну, які пригнічують автофагію при онкологічних захворюваннях, але інші випробування покликані вивчити індукцію автофагії при багатьох різних станах за допомогою таких засобів, як трегалоза, спермідин чи метформін. Індукція автофагії може революціонізувати лікування багатьох хвороб, однак однозначна валідація цього терапевтичного методу є дуже складною, оскільки надійних селективних засобів, здатних індукувати автофагію *in vivo*, поки що не виявлено. Рапаміцин і його похідні є найвідомішими індукторами автофагії, але ці засоби не були створені з цією метою й, відповідно, не є специфічними. Хоча харчові добавки рапаміцину забезпечують регрес вікової судинної дисфункції й окисного стресу в мишей (Lesniewski et al., 2017), хронічне застосування інгібіторів молекулярної мішені рапаміцину призводить до побічних ефектів: пригнічення трансляції білків і росту та проліферації клітин. Окрім специфічності, перед упровадженням індукторів автофагії в клінічну практику потрібно вирішити ще деякі питання. Зокрема, враховуючи хронічну природу старіння артерій, ці засоби буде доцільно призначати на тривалий період часу, але про ефективність довгострокової медикаментозної індукції автофагії наразі відомо дуже мало. Натомість продовжує збільшуватися доказова база того, що періодична інтермітивна індукція автофагії порівняно з її постійним підсиленням є ефективнішою й доцільнішою в сприянні здоровому старінню та довголіттю (Ulgherait et al., 2021). Наприклад, доказом цього є те, що тривале призначення індуктора автофагії еверолімусу мишам спричиняє розвиток толерантності до нього й, відповідно, зменшення автофагії (Kurdi et al., 2016). Отже, періодична стимуляція автофагії може подолати толерантність і допомогти уникнути потенційного ризику виснаження автофагічно-лізосомальних процесів чи асоційованої з автофагією надмірної смерті клітин.

## Література

Roth L., Dogan S., Tuna B.G., Aranyi T., Benitez S., et al. Pharmacological modulation of vascular ageing: a review from VascAgeNet. *Ageing Res. Rev.* 2023 Dec; 92: 102122. doi: 10.1016/j.arr.2023.102122. Epub 2023 Nov 11.