

С.В. Гончаров, Г.В. Портніченко, Л.В. Тумановська, Д.О. Пашевін, М.О. Кузьменко, О.О. Мойбенко, В.Є. Досенко

Вплив кверцетину на протеасомну активність в аорті та серці щурів зі спонтанною гіпертензією

Проведено дослідження протеолітичної активності протеасоми в тканинах аорти та серця щурів зі спонтанною гіпертензією (лінія SHR), а також застосовано кверцетин, що здатний пригнічувати цей мультикаталітичний комплекс. При визначенні активності протеасоми в аорті щурів лінії SHR суттєвих відмінностей порівняно зі щурами лінії Вістар не встановлено. Проте у тканинах серця виявлено суттєво менші значення трипсино- (на 40 %, $P > 0,05$), та хімотрипсиноподібної (в 1,7 раза, $P < 0,05$) активності. Одночасно у щурів лінії SHR виявлені значні морфологічні зміни (фіброз 4,7 % від площі лівого шлуночка, більший індекс маси серця на 21,6 %, а також збільшення товщини інтими в аорті та ширини шарів гладеньком'язових клітин). Відмічалися функціональні порушення діяльності серця: зниження таких показників, як ударний об'єм у 3 рази ($P < 0,0001$), фракція викиду в 2,5 рази ($P < 0,0001$) і підвищення кінцево-діастолічного тиску в 6,5 рази ($P < 0,005$) та кінцево-систолічного тиску на 15 % ($P < 0,004$). Кверцетин ефективно пригнічував трипсино- і хімотрипсиноподібну активність протеасоми в аорті в 2,7 рази ($P < 0,005$) та в 2 рази ($P < 0,003$) відповідно, а також трипсино- (в 2,4 рази, $P > 0,05$) і каспазоподібну (в 9,3 рази, $P < 0,015$) активність у серці, що призвело до значного покращення морфофункціональних показників діяльності серця. Оскільки препарати кверцетину досить широко використовуються у клінічній практиці (особливо при гострому інфаркті), можна рекомендувати їх для запобігання ремоделювання серця при підвищенні артеріального тиску.

Ключові слова: протеасомна активність, артеріальна гіпертензія, аорта, серце, кверцетин.

ВСТУП

Протеасомний протеоліз відіграє важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ). Починаючи з робіт японських дослідників [1–3], що вперше встановили антигіпертензивний ефект інгібіторів протеасоми, протягом останніх років проведено дослідження, в яких було доведено значення протеасоми в деградації або модуляції роботи цілої низки білків, що мають безпосереднє відношення до механізмів розвитку АГ [1, 2, 4, 5]. При цьому у деяких працях визначалися зміни активності протеасоми при розвитку АГ. Це було зроблено Такаока та співавт. [3] і Ху та співавт. [4], які встановили підвищення хімотрипсиноподібної активності в аорті при ДОСА-сольовій гіпертензії та при моделю-

ванні АГ за допомогою інфузій ангіотензину II відповідно, а також діабетичної та холестеринової вазопатії. Водночас практично відсутні конкретні відомості про зміни протеасомного протеолізу при спонтанній гіпертензії. Відомо три протеолітичні активності протеасомного комплексу (крім зазначеної вище, ще й трипсино- та каспазоподібна), які за нашими даними [6, 7], можуть змінюватися різною мірою і тому оптимальним є визначення їх усіх. Особливо важливим це є з огляду на можливість заміни конститутивних субодиниць протеасоми на індукційні з формуванням імунопротеасоми, каталітична активність якої і, можливо, субстратна специфічність, суттєво відрізняються [8–10].

Одночасно постає питання про розробку нового, ефективного методу корекції АГ і

© С.В. Гончаров, Г.В. Портніченко, Л.В. Тумановська, Д.О. Пашевін, М.О. Кузьменко, О.О. Мойбенко, В.Є. Досенко

застосування препаратів із таргетним впливом на компоненти протеасомного комплексу. Проведено дослідження інгібіторів протеасоми при різних моделях [3, 11]. В усіх цих працях встановлена ефективність пригнічення активності протеасоми, що знижувало артеріальний тиск. Однак надзвичайно висока вартість синтетичних інгібіторів протеасоми та велика ймовірність побічних ефектів [12] спонукає до подальшого пошуку інгібіторів протеасоми, зокрема, природного походження. Особливого значення набуває біофлаваноїд кверцетин, здатність якого пригнічувати активність протеасоми встановлена деякими авторами [13, 14], а антигіпертензивні ефекти показано Duarte та співавт. [15].

Мета нашої роботи – визначити зміни активності протеасоми в серці та аорті щурів зі спонтанною гіпертензією, дослідити вплив таблетованої форми кверцетину – квертину на протеолітичну активність протеасоми, а також оцінити функціональні та патогістологічні зміни при спонтанній гіпертензії та її експериментальній терапії.

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на щурах-самцях 6-місячного віку ліній Вістар, масою 295 ± 22 г і SHR, масою 294 ± 27 г, які були поділені на три групи: до I – (контрольної) увійшли щури лінії Вістар ($n=8$), до II – щури лінії SHR ($n=8$) та до III – щури лінії SHR ($n=16$), що отримували щодобово таблетовану форму кверцетину – квертин протягом 8 тиж у дозі 15 г/кг. Препарат подрібнювали та домішували до стандартного корму, пресуючи гранули для згодовування щурам. Гіпертензію у щурів лінії SHR підтверджували вимірюванням тиску неінвазивним методом у хвостовій артерії за допомогою Sphygmomanometer S-2 («HSE», Німеччина). Наявність і частоту пульсу реєстрували за допомогою осцилоскопа HM303-4 («NAMEG GmbH», Німеччина). У дослід брали щурів із систолічним тиском понад 150 мм рт.ст.

Через 8 тиж щурів наркотизували уретаном (1,5 г/кг) та визначали гемодинамічні показники. Для цього використовували стандартний 2F-катетер для реєстрації тиску (SPR-838; Millar Instruments, США) калібрували, вводили через праву сонну артерію ретроградно у лівий шлуночок і записували показники гемодинаміки за допомогою програми ChartTM v.5.4.2 (ADInstruments, Millar Instruments, США). Співвідношення тиску – об'єму лівого шлуночка аналізували за допомогою пакета програм PVAN 3.6 (ADInstruments, Millar Instruments, США).

Насосну функцію оцінювали за комплексом показників: фракція викиду, ударний об'єм, ударна робота, частота серцевих скорочень. Діастолічну функцію досліджували за швидкістю зниження тиску лівого шлуночка (dp/dt_{\min}). Скоротливу активність вивчали за результатами визначенням максимальної швидкості збільшення тиску в лівому шлуночку (dp/dt_{\max}), а також максимальної сили, зрівноваженої на переднавантаження, що є співвідношенням максимальної сили під час серцевого циклу до кінцево-діастолічного об'єму в квадраті [16]. Перед- та постнавантаження серця визначали за кінцево-діастолічним об'ємом та ефективною артеріальною жорсткістю відповідно. Крім того, оцінювали кінцево-систолічний тиск та об'єм, кінцево-діастолічний тиск та об'єм. Для дослідження скоротливої функції серця проводили тимчасову оклюзію нижньої порожнистої вени через невеликий розріз нижче мечеподібного відростка.

Оцінюючи гіпертрофію серця у щурів лінії SHR визначали індекс маси серця (маса серця (міліграми)/маса тіла (грами)). Визначаючи фібротичні зміни в міокарді лівого шлуночка щурів використовували заморожені поперечні зрізи товщиною 10 мкм із чотирьох ділянок серця, які фарбували за методом Ван Гізона із застосуванням фуксин-пікринової кислоти. Морфометричний аналіз аорт щурів різних експериментальних груп включав: оцінку товщини інтими, співвідношення

інтима/медія та тотальної ширини аорти, відстані між двома еластичними мембранами (ширина прошарку ГМК), кількості таких прошарків. Для дослідження ліпідних включень у стінці аорти використовували метод із застосування специфічного для ліпідів барвника Oil Red [6]. Ліпідоз стінок аорти оцінювали як відсоток від загальної площі її поперечного зрізу. Поперечні зрізи як для морфометрії, так і для визначення ліпідозу отримували в 10 різних ділянках дуги аорти кожної дослідної тварини.

Для дослідження хімотрипсино-, трипсино- та каспазоподібної активності протеасоми використовували тканини аорти та серця. Зразок зважували, а потім гомогенізували в тріс-НСІ-буфері (рН 7,4) з розрахунку 0,1 мл/мг тканини. Отриманий гомогенат тканини центрифугували (900 г протягом 10 хв). У супернатанті активність протеасомного комплексу визначали за допомогою специфічного флуорогенного субстрату: сукциніл-лейцин-лейцин-валін-тирозин-7-амідо-4-метилкумарину, бок-лейцин-серин-треонін-аргінін-7-амідо-4-метилкумарину або N-Cbz-лейцин-лейцин-глутамін-амідо-4-метилкумарину. Проби інкубували із зазначеними субстратами при 37°C протягом 30 хв (при визначенні трипсиноподібної активності) та 60 хв (для двох інших). Флуоресценцію продуктів гідролізу реєстрували за допомогою спектрофлуориметра Hitachi-4000 (Ex/Em – 360/440). Для підтвердження специфічності протеасомного гідролізу додавали селективний інгібітор протеасоми класто лактоцистин β-лактон (5 мкмоль/л), а відсоток зменшення активності гідролізу трактували як активність протеасоми і виражали в мікромолях 7-аміно-4-метилкумарину на 1 г білка за 1 хв.

Усі кількісні показники були проаналізовані на нормальність розподілу за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова, відхилень від нормального розподілу не спостерігали ($P > 0,05$). Гомогенність дисперсії (гомоскедастичність) між групами перевірено за допомогою тесту Левайна. У разі рівності

дисперсії ми використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), а у разі гетероскедастичності – тест Уелча та Брауна–Форсайта. Статистично значимі результати вважали при значенні $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження кардіодинаміки дали змогу встановити суттєві відмінності між показниками у щурів групи II порівняно з контролем (таблиця). Серед показників насосної функції серця були вірогідно нижчими такі: ударний об'єм (у 3 рази, $P < 0,0001$), фракція викиду (в 2,5 рази, $P < 0,0001$), а також частота серцевих скорочень (на 12 %, $P = 0,006$). Показники діастолічної функції серця були вищими у щурів лінії SHR: кінцево-діастолічний тиск (у 6,5 рази, $P < 0,005$) та dp/dt_{\min} на 30 %, $P < 0,0001$ (-8526,16 мм рт.ст./с. порівняно з -5962,18 мм рт.ст./с.). Водночас мінімальний тиск і кінцево-сistolічний тиск були нижчими у щурів лінії SHR в 1,5 рази ($P < 0,01$) та на 15 % ($P < 0,004$) відповідно. Це можна пояснити змінами артеріальної жорсткості, яка була у щурів лінії SHR вищою у 4,4 рази ($P < 0,0001$) та показниками розростання сполучної тканини (4,7 % від площі лівого шлуночка серця у тварин II групи порівняно з 0,79 % у контролі). Ймовірно це і спричинювало збільшення індексу маси серця у щурів лінії SHR (на 21,6 % ($3,7 \pm 0,6$ мг/г); ніж у щурів лінії Вістар ($2,9 \pm 0,4$ мг/г) $P < 0,004$). Морфометрія зрізів аорти щурів II групи вказує на значне збільшення товщини інтими, збільшення ширини та кількості прошарків ГМК та відповідно товщини стінки аорти. Спостерігався низький рівень ліпідної інфільтрації стінок аорти (0,48 % від площі досліджуваних поперечних зрізів судини, які були отримані в 10 різних ділянках дуги аорти) у щурів лінії SHR, при повній відсутності ознак ліпідозу в аортах щурів лінії Вістар, що вказує на розвиток початкових атеросклеротичних змін.

Застосування кверцетину дало змогу суттєво нормалізувати низку показників (див.

**Показники кардіогемодинаміки щурів лінії Вістар та SHR,
що отримували кверцетин**

Показник	Щури лінії Вістар (n=8)	Щури лінії SHR (n=16)	Щури лінії SHR, що отримували квертин (n=8)
Ударний об'єм, мкл	239,00±13,5	79,23±7,8*	129,13±9,0**
Серцевий викид, мкл/хв	82776,59±5625,4	23756,19±2385,4*	39085,18±2477,0**
Кінцево-діастолічний об'єм, мкл	650,55±158	526,53±32,9	517,58±11,48
Кінцево-систолічний об'єм, мкл	484,75±19,1	514,99±41,7	472,86±13,5
Кінцево-діастолічний тиск, мм рт.ст.	1,93±1,8	12,31±2,4*	0,84±0,5**
Кінцево-систолічний тиск, мм рт.ст.	94,48±1,9	108,33±2,9*	91,03±2,0**
Фракція викиду, %	34,26±1,3	13,91±1,1*	22,33±1,1**
Артеріальна жорсткість, мм рт.ст./мкл	0,44±0,02	1,93±0,2*	0,86±0,07**
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	342,94±9,5	302,28±5,4*	305,42±5,0

* P<0,05 порівняно зі щурами лінії Вістар, ** P<0,05 – зі щурами лінії SHR з SHR, що отримували квертин

таблицю). Насосна функція серця змінювалася: достовірно підвищувались в 1,6 раза ударний об'єм (P<0,002), фракція викиду (P<0,0001), серцевий викид (P<0,0001). Серед показників скоротливої функції серця знижувався кінцево-систолічний тиск (на 16 %, P<0,0001), кінцево-діастолічний – у 15 разів (P<0,0001). Ці зміни знову ж можна пояснити достовірним зниженням артеріальної жорсткості (у 2 рази, P<0,001), зниженням індексу маси серця (до 3,4 ± 0,2 мг/г, P>0,05) та попередженням збільшення товщини стінки аорти, ширини шарів ГМК і товщину інтими. Біофлавоноїд запобігає ліпідозу, знижуючи його відсоток майже удвічі та зменшує прояви фіброзу серця в 2,9 раза (4,7 % від площі лівого шлуночка у тварин II групи до 1,6 % у тварин III групи, P<0,05).

Таким чином, розвиток спонтанної гіпертензії у щурів супроводжується різними морфофункціональними змінами діяльності серця, в основі яких лежить збільшення показників жорсткості міокарда, що призводять до значної діастолічної дисфункції та погір-

шення насосної функції серця (зниження діастолічного наповнення серця, збільшення діастолічного тиску, зменшення ударного та хвилинного об'єму, а також фракції викиду). Морфологічні дослідження вказують на розвиток фіброзу в серці, ліпідозу і потовщення інтими в аорті у щурів лінії SHR. Уперше показано, що використання біофлавоноїду, кверцетину (квертин) гальмує розвиток морфофункціональних порушень у серці й аорті.

При визначенні трипсино-, хімотрипсино- та каспазоподібної активності в тканинах аорти у щурів ліній Вістар та SHR статистичної різниці ми не знайшли, хоча трипсиноподібна активність була нижчою на 18 % (рисунок, I). При дослідженні трипсино- і хімотрипсиноподібної активності у тканинах серця вони були в 1,6 раза нижчі у щурів лінії SHR, лише з тією різницею, що остання статистично вірогідно відрізнялася (P=0,02). Каспазоподібна активність у тканинах серця I та II груп не відрізнялася (див. рисунок, II).

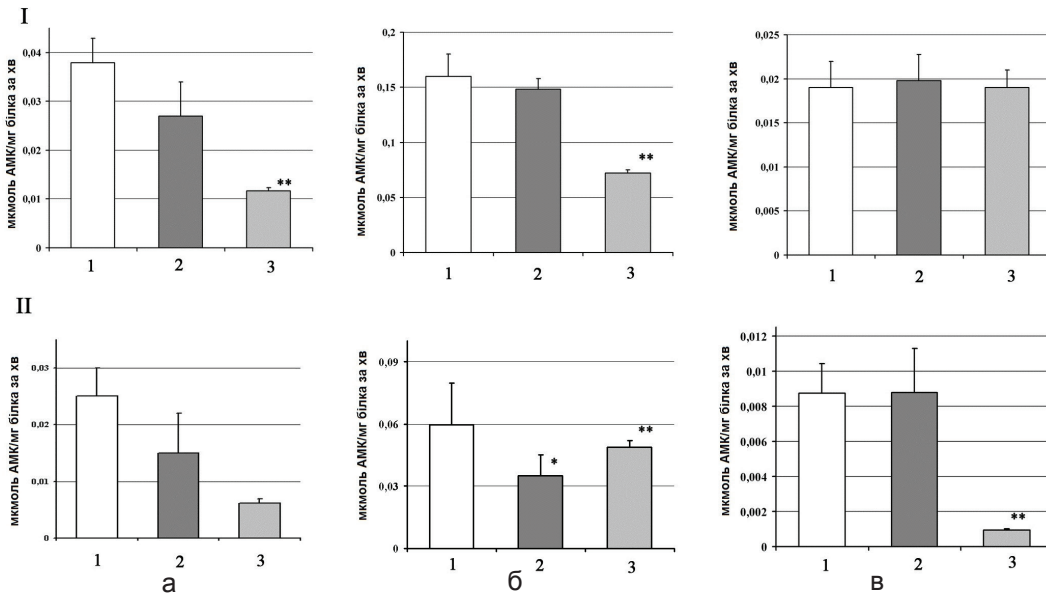
У разі застосування кверцетину (III група) знижувалася трипсино- і хімотрипсинопо-

дібна активність у тканинах аорти в 2,7 рази ($P<0,005$) та в 2 рази ($P<0,003$) відповідно. Каспазоподібна активність майже не змінювалася. Трипсино- та каспазоподібна активність у тканинах серця була в 2,4 рази ($P>0,05$) та в 9,3 рази ($P<0,02$) нижчими відповідно, а хімотрипсиноподібна активність зростала на 40 % ($P<0,05$).

Отримані результати певною мірою протирічать даним японських дослідників, які при використанні інших моделей АГ показали суттєве збільшення хімотрипсиноподібної активності протеасоми [3, 4]. Можливо, це пов'язано з тим, що постійне підвищення артеріального тиску у щурів лінії SHR призводить до активності певних компенсаторних механізмів, що дають змогу зберігати активність протеасоми на базовому рівні. Доказовим у цьому аспекті є результати, які ми отримали при застосуванні кверцетину у щурів лінії SHR, трипсино- та хімотрипсиноподібна активність протеасоми значно знижувалися в аорті. Важливо зазначити, що виражений вплив на активність протеасоми супроводжувався зменшенням артеріального тиску та уповільнював розвиток гіпертрофії

серця у щурів зі спонтанною гіпертензією. Порівняння показників гемодинаміки щурів двох ліній вказує на значні відмінності у насосній і скоротливій функціях серця (мінімальний тиск, кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний тиск, ударний об'єм та артеріальна жорсткість). Слід визнати, що ангіопротекторні, антиатерогенні властивості біофлавоноїдів описані багатьма авторами [17–19]. Однак лише в наших працях показано, що протективні властивості кверцетину можуть пояснюватися впливом на протеасомний протеоліз [6].

Загалом, аналіз результатів дає змогу стверджувати, що пригнічення протеасоми може спричинювати антигіпертензивний ефект. Певною мірою це може бути підкріплено даними, в яких йдеться про роль запалення в патогенезі АГ [20, 21], підвищення вмісту прозапальних цитокінів у крові, що описано як синдром системної запальної відповіді (від англ. systemic inflammatory response) [22–24]. Крім того, показано, що активація протеасоми має значення в патогенезі такої відповіді [25]. У цьому аспекті найбільш перспективним, на нашу думку, є застосування препаратів



Активність протеасоми в тканинах аорти (I) та серця (II): а – трипсиноподібна; б – хімотрипсиноподібна; в – пептидилглютаміл пептид-гідролазна. АМК – амінометилкумарин. * $P<0,05$ порівняно зі щурами ліній Вістар і SHR; ** $P<0,05$ у порівнянні зі щурами лінії SHR з SHR, що отримували квертин

природного походження, зокрема біофлавоноїдів. Їхніми перевагами є низька токсичність, завдяки еволюційно налагодженим системам біотрансформації та детоксикації, здатність впливати на велику кількість біологічних мішеней (антиоксидантний ефект, пригнічення ліпоксигінази та низки протеїнази), а також невисока вартість.

ВИСНОВКИ

1. Активність протеасоми в аорті щурів лінії Вістар суттєво не відрізнялася від такої у лінії SHR.

2. У тканинах серця щурів лінії SHR трипсино- та хімотрипсиноподібна активність значно менша, ніж у щурів лінії Вістар.

3. У щурів лінії SHR виявлені значні морфологічні зміни: фіброз, збільшення індексу маси серця та товщини інтими.

4. У щурів лінії SHR спостерігалися функціональні зміни діяльності серця: зниження ударного об'єму, фракції викиду, ударної роботи і підвищення кінцево-діастолічного та кінцево-систолического тиску.

5. Кверцетин ефективно пригнічував трипсино- та хімотрипсиноподібну активність протеасоми в аорті та трипсино- і каспазоподібну активність у серці, що призвело до значного покращення морфофункціональних показників діяльності серця.

**С.В. Гончаров, Г.В. Портниченко,
Л.В. Тумановська, Д.А. Пашевін,
М.А. Кузьменко, А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко**

ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА НА ПРОТЕАСОМНУЮ АКТИВНОСТЬ В АОРТЕ И СЕРДЦЕ КРЫС СО СПОНТАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Для определения роли протеасомного протеолиза в патогенезе артериальной гипертензии проведено исследование протеолитической активности протеасомы в тканях аорты и сердца крыс со спонтанной гипертензией (линия SHR), а также использовано препарат кверцетина, что способен угнетать активность этого мультикаталитического комплекса. При определении активностей протеасомы в аорте крыс линии SHR существенной разницы по сравнению с животными линии Вистар не установлено. При этом

трипсино- (на 40 %, $P > 0,05$), и химотрипсиноподобная (в 1,7 раз, $P < 0,05$) активность в сердце была существенно меньше. Одновременно у крыс линии SHR выявлены значимые морфологические изменения (фиброз 4,7 % от площади левого желудочка, увеличивался индекс массы сердца выше на 21,6 % ($3,7 \pm 0,6$ мг/г); чем у крыс линии Вистар ($2,9 \pm 0,4$ мг/г; $P < 0,004$), а также увеличение толщины интимы, ширины слоев гладкомышечных клеток. Отмечались функциональные нарушения деятельности сердца: снижение таких показателей, как ударный объем в 3 раза ($P < 0,0001$), фракции выброса в 2,5 раза ($P < 0,0001$) и повышения конечно-диастолического давления в 6,5 раз ($P < 0,005$) также конечно-систолического давления на 15 % ($P < 0,004$). Кверцетин эффективно подавлял трипсино- и химотрипсиноподобную активность протеасомы в аорте (в 2,7 раза, $P < 0,005$) и в 2 раза ($P < 0,003$) соответственно, также трипсино- (в 2,4 раза, $P > 0,05$) и каспазоподобную (в 9,3 раза, $P < 0,02$) активность сердца, что значительно улучшило морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы. Поскольку препараты кверцетина широко используются в клинической практике (особенно при остром инфаркте), можно рекомендовать этот биофлавоноид для предотвращения ремоделирования сердца при повышенном артериальном давлении.

Ключевые слова: протеасомная активность, артериальная гипертензия, аорта, сердце, кверцетин.

**S.V. Goncharov, G.V. Portnichenko,
L.V. Tumanovska, D.O. Pashevin,
M.O. Kuzmenko, O.O. Moibenko, V.E. Dosenko**

EFFECT OF QUERCETIN ON PROTEASOME ACTIVITY IN THE AORTA AND HEART TISSUES OF SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

To determine the role of proteasome proteolysis in the pathogenesis of hypertension, we have studied the proteolytic activity of the proteasome in the aorta and heart tissues of rats with spontaneous hypertension (line SHR), and used quercetin, the drug that can inhibit the activity of this multicatalytic complex. In the aorta of SHR, the activities of the proteasome were not significantly different from that observed in Wistar rats. At the same time, in the heart tissues the trypsin-like (at 40 %, $P > 0.05$), and chymotrypsin-like (by 1,7 times, $P < 0.03$) activities were significantly less in SHR. Significant morphological changes (fibrosis of the left ventricle was 4.7 %, aorta intima width was increased and heart weight index was higher by 21,6 % ($3,7 \pm 0,6$ mg/g) compared with Wistar rats ($2,9 \pm 0,4$ mg/g, $P < 0.004$) were observed in these animals functional disorders (reduced stroke volume by 3 times ($P < 0.0001$), ejection fraction by 2.5 times ($P < 0.0001$), increased end diastolic pressure by 6.5 times ($P < 0.005$), end systolic pressure by 15 % ($P < 0.004$)) were revealed. Pharmacological drug "Quercetin" effectively inhibited trypsin-like and chymotrypsin-like proteasome activities

in the aorta (2.7-fold ($P < 0.005$) and 2-fold ($P < 0.003$), correspondingly) and trypsin-like, and peptidyl-glutamyl peptide-hydrolyzing-like activities (2.4 -fold, $P > 0.05$ and 9.3-fold, $P < 0.02$, correspondingly) activities in the heart, leading to a significant improvement of morphological and functional parameters of the heart. Whereas the drug “Qvercetin” that is widely used in clinical practice (especially in therapy of acute myocardial infarction) it could be recommended for the use in prevention of cardiac remodeling with high level of blood pressure.

Key words: proteasome activity, arterial hypertension, aorta, heart, quercetin.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

- Okamoto H, Takaoka M, Ohkita M, Itoh M, Nishioka M, Matsumura Y. A proteasome inhibitor lessens the increased aortic endothelin-1 content in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1998; 350(1):11-2.
- Takaoka M, Ohkita M, Itoh M, Kobayashi Y, Okamoto H, Matsumura Y. A proteasome inhibitor prevents vascular hypertrophy in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001; 28(5-6):466-8.
- Takaoka M, Okamoto H, Ito M, Nishioka M, Kita S, Matsumura Y: Antihypertensive effect of a proteasome inhibitor in DOCA-salt hypertensive rats. *Life Sci.* 1998; 63(4): 65-70.
- Xu J, Wang S, Zhang M, Wang Q, Asfa S, Zou MH. Tyrosine nitration of PA700 links proteasome activation to endothelial dysfunction in mouse models with cardiovascular risk factors. *PLoS One.* 2012; 7(1): 29649.
- Ying WZ, Sanders PW. Accelerated ubiquitination and proteasome degradation of a genetic variant of inducible nitric oxide synthase. *Biochem J.* 2003; 376: 789-94.
- Pashevina DA, Tumanovska LV, Dosenko VE, Nagibin VS, Gurianova VL, Moibenko AA. Antiatherogenic effect of quercetin is mediated by proteasome inhibition in the aorta and circulating leukocytes. *Pharmacol Rep.* 2011; 63(4): 1009-18.
- Pashevina DO, Dosenko VE, Byts' IuV, Moibenko OO. Antiatherogenic characteristics of korvutin: effect on proteasome activity of the aorta, heart, and blood cells. *Fiziol Zh.* 2009; 55(4): 50-7.
- Gaczynska M, Goldberg AL, Tanaka K, Hendil KB, Rock KL. Proteasome subunits X and Y alter peptidase activities in opposite ways to the interferon-gamma-induced subunits LMP2 and LMP7. *J Biol Chem.* 1996;271(29):17275-80.
- Huber EM, Basler M, Schwab R, Heinemeyer W, Kirk CJ, Groettrup M, Groll M. Immuno- and constitutive proteasome crystal structures reveal differences in substrate and inhibitor specificity. *Cell.* 2012; 148(4): 727-38.
- Tanaka K. Molecular mechanism of immunological recognition and the abnormality. *Nihon Rinsho.* 1997; 55(6):1356-62.
- Romero M, Jiménez R, Hurtado B, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, López-Sepúlveda R, Zarzuelo A, Pérez-Vizcaino F, Tamargo J, Vargas F, Duarte J. Lack of beneficial metabolic effects of quercetin in adult spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2010; 627(1-3): 242-50.
- Bockorny M, Chakravarty S, Schulman P, Bockorny B, Bona R. Severe heart failure after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Acta Haematol.* 2012;128(4): 244-7.
- Dosenko VE, Nagibin VS, Tumanovskaia LV, Zagorin Vlu, Moibenko AA. The influence of quercetin on the activity of purified 20S, 26S proteasome and proteasomal activity in isolated cardiomyocytes. *Biomed Khim.* 2006; 52(2):138-45.
- Nam S., Smith DM., Dou QP. Ester bond-containing tea polyphenols potently inhibit proteasome activity in vitro and in vivo. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(16): 13322-30.
- Duarte J, Raquel P-P, Vargas F, Ocete M, Francisco P-V, Zarzuelo A, Tamargo J. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133: 117-124.
- Takagaki M, McCarthy PM, Chung M, Connor J, Dessoffy R, Ochiai Y, Howard M, Doi K, Kopcak M, Mazgalev TN, Fukamachi K. Preload-adjusted maximal power: a novel index of left ventricular contractility in atrial fibrillation. *Heart.* 2002; 88(2): 170-6.
- Aviram M, Fuhrman B. Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 957:146-61.
- Hollman PC, Katan MB. Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. *Arch Toxicol Suppl.* 1998; 20: 237-48.
- Ishizawa K, Yoshizumi M, Kawai Y, Terao J, Kihira Y, Ikeda Y, Tomita S, Minakuchi K, Tsuchiya K, Tamaki T. Pharmacology in health food: metabolism of quercetin in vivo and its protective effect against arteriosclerosis. *J Pharmacol Sci.* 2011;115(4): 466-70.
- Haibo Xu, Elizabeth B. Oliveira-Sales, Fiona McBride, Beihui Liu, James Hewinson, Marie Toward, Emma B. Hendy, Delyth Graham, Anna F. Dominiczak, Monica Giannotta, Hidefumi Waki, Raimondo Ascione, Julian F.R. Paton, Sergey Kasparov. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. *Cardiovasc Res.* 2012; 96(3): 552-60.
- Waki H., Hendy E.B., Hindmarch C.C., Gouraud S., Toward M., Kasparov S., Murphy D., Paton J.F. Excessive leukotriene B4 in nucleus tractus solitarius is prohypertensive in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2013; 61(1):194-201.
- Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med.* 1998; 24(11):1131-8.
- Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function,

- inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. Am J Med. 2003; 115:99-106.
24. Wisse BE: The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(11): 2792-800.
25. Tilahun AY, Theuer JE, Patel R, David CS, Rajagopalan G. Detrimental effect of the proteasome inhibitor, bortezomib in bacterial superantigen- and lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. Mol. Ther. 2010; 18(6):1143-54.

Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ
E-mail: sergei_goncharov@bigmir.net

Матеріал надійшов до редакції 23.10.2013