ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 576:616.1

Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах

О. С. Тарасова, Д. К. Гайнуллина
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия
Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Контактная информация:
Тарасова Ольга Сергеевна,
ФГБОУ ВО МГУ
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 12,
Москва, Россия, 119234.
Тел.: +7(495)939–14–16.
E-mail: ost.msu@gmail.com

Статья поступила в редакцию 06.06.17 и принята к печати 29.08.17.

Резюме

Rho-киназа участвует в регуляции функций практически всех клеток нашего организма. Ключевым активатором Rho-киназы является малый гуанозинтрифосфат (ГТФ)-связывающий белок RhoA, но существуют и RhoA-независимые механизмы регуляции этого фермента. В данном обзоре рассмотрены механизмы, влияющие на активность Rho-киназы в гладкой мышце и эндотелии сосудов, ее роль в регуляции фундаментальных физиологических процессов в этих клетках, а также участие в патогенезе сосудистых расстройств при таких заболеваниях, как системная и легочная артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Ключевые слова: гладкая мышца сосудов, фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина, эндотелиальная синтаза оксида азота, проницаемость эндотелия, артериальная гипертензия, легочная гипертензия, сахарный диабет

Для цитирования: Тарасова О. С., Гайнуллина Д. К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):383–394. ***doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394***

Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in normal circulation and vascular disorders

O. S. Tarasova, D. K. Gaynullina
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author:
Olga S. Tarasova,
Lomonosov Moscow State University,
Faculty of Biology, Department of Human and Animal Physiology,
Leninskie Gory 1, bld. 12, Moscow, Russia, 119234
Phone: +7(495)939–14–16.
E-mail: ost.msu@gmail.com

Received 06 June 2017;
accepted 29 August 2017.

Abstract

Rho-kinase was shown to regulate the functions of almost all cells of our body. The key activator of Rho-kinase is the small guanosine triphosphate (GTP)-binding protein RhoA, but RhoA-independent mechanisms of Rho-kinase regulation exist as well. In this review we describe the mechanisms affecting Rho-kinase activity in vascular smooth muscle and endothelial cells, Rho-kinase regulatory influences on fundamental physiological processes in these cells, as well as its role in the pathogenesis of vascular disorders in systemic and pulmonary arterial hypertension and diabetes mellitus.

Key words: vascular smooth muscle, myosin regulatory light chain phosphorylation, endothelial nitric oxide synthase, endothelial permeability, arterial hypertension, pulmonary hypertension, diabetes mellitus

For citation: Tarasova O. S., Gaynullina D. K. Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in normal circulation and vascular disorders. 2017;23(5):383–394. ***doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394***

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений, что наряду с классической Ca^{2+}-зависимой регуляцией функционирование гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудистой стенки регулируется многочисленными сигнальными путями, активность которых может напрямую не зависеть от внутриклеточной концентрации Ca^{2+}. Такая сигнализация носит сложный характер, причем разные пути могут иметь общие промежуточные этапы или мишени. Многие из таких путей затрагивают активность Rho-киназы (RhoK), которая реализует свои функции практически во всех клетках организма, несмотря на разнообразие протекающих в них процессов. Мультифункциональность RhoK обусловлена, прежде всего, ее влиянием на организацию цитоскелета [1, 2]. Высокая активность RhoK характерна для пролиферирующих и мигрирующих клеток [3]. В дифференцированных клетках RhoK участвует в регуляции специфических клеточных функций, таких как гладкомышечное сокращение или эндотелиальная секреция. В здоровом организме RhoK служит важным компонентом динамического баланса вазоконстрикторных и вазодилататорных сигнальных путей. Она конститутивно активна и может дополнительно активироваться или же деактивироваться различными вазомоторными стимулами. К сожалению, существует оборотная сторона медали: при многих сосудистых расстройствах проявляется неоправданно высокая активность RhoK. В данном обзоре будут рассмотрены механизмы, влияющие на активность RhoK в гладкой мышце и эндотелии сосудов, ее роль в регуляции фундаментальных физиологических

процессов в этих клетках и участие в патогенезе некоторых сосудистых расстройств.

Механизмы повышения активности RhoK в стенке сосудов

Rho-киназа относится к классу серин/треониновых протеинкиназ. Она экспрессируется в двух изоформах: RhoKα (ROCK2) и RhoKβ (ROCK1) [1], ключевой функционально значимой изоформой в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов является RhoKα [4, 5].

Классическим активатором RhoK считается белок RhoA, связывающий гуаниновые нуклеотиды: гуанозинтрифосфат (ГТФ) и гуанозиндифосфат (ГДФ). Связывание ГТФ приводит к активации RhoA и транслокации его к наружной мембране клетки, где RhoA встречает RhoK и активирует ее. Активность RhoA регулируют три типа белков [1, 6, 7]. Факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factors, GEFs) катализируют замену ГДФ на ГТФ, что приводит к активации RhoA. Белки, активирующие ГТФ-азную активность RhoA (GTPase-activating proteins, GAPs), наоборот, снижают его активность. Наконец, белки-ингибиторы диссоциации гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide dissociation inhibitors, GDIs) препятствуют транслокации RhoA к мембране и тем самым предотвращают его спонтанную активацию.

Многие пути активации GEFs могут быть реализованы как в гладкомышечных, так и в эндотелиальных клетках сосудов. Изначально было показано, что активация каскада GEFs-RhoA-RhoK происходит под действием лигандов мембранных рецепторов, сопряженных с гетеротримерными ГТФ-связывающими белками [8]. Наиболее мощным активирующим влиянием на этот каскад обладают рецепторы, сопряженные с $G\alpha_{12/13}$, например, рецепторы тромбоксана A_2 [9]. Сходным, хотя и менее выраженным влиянием обладают $G\alpha_{q/11}$-ассоциированные рецепторы, то есть активация RhoK может происходить под действием широкого круга вазоконстрикторных веществ: норадреналина, гистамина, серотонина, ангиотензина II, эндотелина 1, вазопрессина, аденозиндифосфата (АДФ), аденозинтрифосфата (АТФ), некоторых простаноидов, тромбина и других субстанций [10]. Также активация сигнального пути RhoK наблюдается при активации рецепторных тирозинкиназ факторами роста и другими регуляторами [6, 11].

В естественных условиях активация сигнального RhoK-пути может происходить под действием механических стимулов. Так, миогенная реакция — сокращение гладкой мышцы, вызванное ее растяжением (в случае кровеносных сосудов — под действием трансмурального давления) в значительной степени связана с активацией RhoK [2, 12]. При развитии миогенной реакции повышение активности RhoK может происходить по нескольким механизмам. Во-первых, оно связано с повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$), которое происходит на начальном этапе развития миогенного ответа [13, 14]. Во-вторых, некоторые G-белок-сопряженные рецепторы (например, рецепторы ангиотензина II) могут активироваться механическими влияниями даже в отсутствие лигандной стимуляции [15, 16]. Кроме того, при воздействии механических стимулов клетки сосудистой стенки секретируют биологически активные вещества (АТФ, уридинтрифосфат, сфингозин-1-фосфат и др.), что приводит к активации RhoK по рецепторзависимому механизму [17, 18].

Еще одним важным стимулом к активации RhoK является повышение продукции в клетках активных форм кислорода (АФК) либо митохондриями, либо мембранной никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-(НАДФН)-оксидазой [7, 18, 19]. Мощным провокатором оксидативного стресса является ангиотензин II [20], сходным влиянием обладает уже упоминавшийся выше сфингозин-1-фосфат [18]. По всей видимости, активация RhoK под действием АФК происходит в результате окисления цистеиновых остатков, в физиологических условиях такое окисление является обратимым [20].

Кроме канонического механизма активации с участием RhoA активность RhoK регулируется независимыми от этого белка способами. Например, арахидоновая кислота, содержание которой в клетке повышается при воспалительных процессах, путем прямого влияния вызывает конформационные изменения в молекуле RhoK, устраняя ее автоингибирование [21]. RhoA-независимая активация RhoK-пути также может происходить при повышении содержания в крови холестерина и липопротеинов низкой плотности [22]. В условиях апоптоза необратимая активация RhoK в клетке обеспечивается в результате ее протеолиза каспазой 3 (в случае RhoKβ) или гранзимом В (для RhoKα) [7]. Наконец, спазмирование сосудов при аноксии (патологическом снижении содержания O_2) связано с активацией RhoK под действием циклического инозитолмонофосфата, который в этих условиях продуцируется растворимой гуанилатциклазой (вместо циклического гуанозинмонофосфата, который является продуктом гуанилатциклазы в нормальных условиях) [23].

Таким образом, повышение активности RhoK может происходить под действием стимулов различной природы. Можно предположить, что в нор-

мальных условиях более важен RhoA-зависимый механизм активации RhoK, тогда как при нарушении сосудистого гомеостаза повышается вклад RhoA-независимых механизмов.

Основные эффекты RhoK в гладкомышечных клетках сосудов

В гладкой мышце сосудов соотношение между $[Ca^{2+}]_i$ и величиной сократительного ответа может изменяться в довольно широких пределах, что обозначается как «*изменение чувствительности сократительного аппарата к* Ca^{2+}» [6, 24]. Если зависимость между $[Ca^{2+}]_i$ и сократительным ответом становится более крутой, данной $[Ca^{2+}]_i$ соответствует больший сократительный ответ, то есть чувствительность сократительного аппарата к Ca^{2+} увеличивается. Это происходит при действии многих вазоконстрикторных веществ или же при развитии миогенного тонуса и связано с активацией RhoK [6].

Обязательным условием сокращения гладкой мышцы является фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина (РЛЦМ), которое осуществляет фермент киназа РЛЦМ, активируемый комплексом Ca^{2+}-кальмодулин [6, 24]. Функциональным антагонистом киназы РЛЦМ является фосфатаза РЛЦМ, активность которой напрямую не зависит от $[Ca^{2+}]_i$. Таким образом, уровень сокращения гладкой мышцы сосудов зависит от баланса активностей киназы и фосфатазы РЛЦМ. Роль RhoK заключается в ингибировании фосфатазы РЛЦМ: если при неизменной активности киназы активность фосфатазы РЛЦМ снижается, при данной $[Ca^{2+}]_i$ доля фосфорилированных РЛЦМ в клетке становится больше, и сократительный ответ растет.

RhoK ингибирует фосфатазу РЛЦМ путем фосфорилирования ее регуляторной субъединицы MYPT1 [6, 24]. MYPT1 может быть фосфорилирована RhoK по двум сайтам: Thr-850 и Thr-696 [6, 24]. Фосфорилирование сайта Thr-850 приводит к диссоциации фосфатазы РЛЦМ и миозина, снижению ее активности и, следовательно, сокращению гладкой мышцы [25]. Фосфорилирование MYPT1 по Thr-696 также усиливает сокращение, но в данном случае это происходит в результате снижения каталитической активности фосфатазы РЛЦМ [26].

Кроме прямого влияния на MYPT1 RhoK может снижать активность фосфатазы РЛЦМ путем фосфорилирования белка CPI-17 [6]. Этот белок с молекулярной массой 17 кДа был исходно описан как характерный для гладкой мышцы посредник в ингибировании фосфатазы РЛЦМ протеинкиназой С, отсюда его название — активируемый С-киназой ингибитор фосфатазы (C-kinase-Potentiated Inhibitor) [27]. Сейчас установлено, что протеинкиназа С осуществляет фосфорилирование CPI-17 лишь в начале развития сократительного ответа, тогда как на более поздней стадии поддержания сокращения ингибирующее влияние CPI-17 на фосфатазу РЛЦМ связано с его фосфорилированием под действием RhoK [28]. Rho-киназа фосфорилирует CPI-17 по остатку Thr-38, как и протеинкиназа С [28].

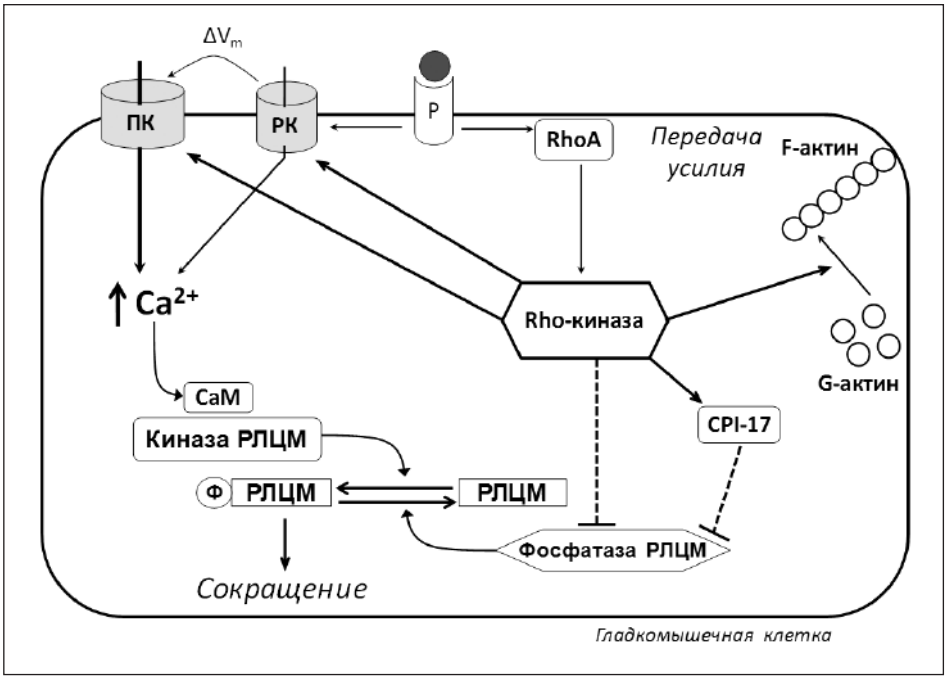
RhoK также способствует поддержанию тонического сокращения путем влияния на цитоскелет гладкомышечных клеток. Показано, что при длительном сокращении в клетке снижается содержание G-актина, а содержание F-актина растет, что отражает сборку актиновых филаментов с участием RhoK [2, 29]. Такая реорганизация цитоскелета гладкомышечных клеток повышает эффективность передачи развиваемого сократительным аппаратом усилия к наружной мембране и межклеточному матриксу.

Кроме влияния на сократительный аппарат, RhoK участвует в регуляции кальциевого гомеостаза гладкомышечных клеток. Так, влияние RhoK приводит к повышению активности потенциал-управляемых Ca^{2+}-каналов [30] и неселективных катионных каналов [31–33]. Таким образом, активация сигнального пути RhoK приводит к усилению гладкомышечного сокращения по двум путям: Ca^{2+}-независимому (ингибирование фосфатазы РЛЦМ) и Ca^{2+}-зависимому (усиление поступления Ca^{2+} в гладкомышечные клетки) (рис. 1).

Благодаря повышению Ca^{2+}-чувствительности сократительного аппарата с участием RhoK гладкая мышца сосудов может развивать и удерживать сокращение при низкой $[Ca^{2+}]_i$. Такой способ обеспечения актомиозинового взаимодействия выгоден в энергетическом отношении, поскольку снижает затраты АТФ на фосфорилирование РЛЦМ. Следует отметить, что влияние RhoK проявляется в развитии стойкого сокращения, что лежит в основе формирования тонуса сосудов, который может двунаправленно изменяться в соответствии с потребностями тканей в кровоснабжении.

Следует отметить, что роль RhoK в регуляции сосудистого тонуса на ранних стадиях онтогенеза и во взрослом организме существенно различается. Было показано, что содержание RhoK в артериальных сосудах и ее вклад в развитие сократительных ответов у крыс в возрасте 1–2 недель значительно выше, чем у взрослых животных [34, 35]. Эти наблюдения согласуются с более весомой ролью RhoK в незрелых клетках по сравнению с дифференцированными [3]. Повышение сократимости сосудов у новорожденных животных с участием

Рисунок 1. Основные механизмы усиления сокращения гладкой мышцы под действием Rho-киназы (RhoK)



Примечание: Сплошными и пунктирными линиями показаны стимулирующие и тормозные воздействия соответственно. Р — рецептор; РК — рецептор-управляемые Ca^{2+}-каналы (обеспечивают поступление Ca^{2+} в клетку, а также активируют ПК путем деполяризации мембраны); ПК — потенциал-управляемые Ca^{2+}-каналы; CaM — кальмодулин; РЛЦМ — регуляторные легкие цепи миозина; Ф — фосфат; RhoA — малый ГТФ-связывающий белок RhoA; CPI-17–17-кДа белок, ингибитор фосфатазы РЛЦМ.

RhoK частично компенсирует отсутствие у них нейрогенного тонуса, так как симпатическая иннервация сосудов на этой стадии онтогенеза еще не сформирована [34].

На ранних стадиях онтогенеза регуляторное влияние RhoK проявляется и в малом круге кровообращения. Поскольку легкие плода не функционируют, они находятся в спавшемся состоянии и кровоток в них низкий. Показано, что тоническое сокращение легочных сосудов у плода обеспечивается влиянием RhoK, а после рождения экспрессия и активность RhoK снижаются [36, 37]. Наконец, именно с участием RhoK происходит важнейшее событие в сердечно-сосудистой системе птиц и млекопитающих — разобщение кругов кровообращения путем закрытия боталлова протока. Показано, что при повышении содержания O_2 в крови в гладкомышечных клетках протока повышается продукция АФК, они стимулируют RhoK, что приводит к сокращению гладкой мышцы и окклюзии просвета протока [37, 38].

Основные эффекты RhoK в эндотелии сосудов

Эндотелий сосудов выполняет ряд важных функций, среди которых можно особо отметить барьерную и регуляторную. Барьерная функция эндотелия заключается в его избирательной проницаемости для различных веществ, циркулирующих в крови [39]. Регуляторная функция связана с продукцией большого количества активных веществ, влияющих на тонус гладкой мышцы сосудов. В нормальных условиях синтетическая активность эндотелия направлена на образование вазодилататорных факторов, среди которых наиболее важным и изученным является оксид азота (NO). В эндотелии сосудов NO конститутивно синтезируется эндотелиальной изоформой NO-синтазы (eNOS) [40].

Активность eNOS и, соответственно, уровень продукции NO в эндотелиальных клетках комплексно регулируются изменениями $[Ca^{2+}]_i$ (растет при повышении $[Ca^{2+}]_i$) и сайт-специфическим фосфорилированием различными протеинкиназами, в том числе RhoK [41, 42]. RhoK может снижать активность eNOS как путем прямого влияния, так и через подавление стимулирующих сигнальных путей. Прямое влияние RhoK осуществляется путем фосфорилирования eNOS по сайту Thr-495 [42], что приводит к снижению активности eNOS. Опосредованное влияние RhoK на активность eNOS осуществляется путем снижения активности нескольких протеинкиназ, которые фосфорилируют основной активационный сайт eNOS — Ser-1177; это также приводит к снижению активности eNOS и, соответственно, уменьшению продукции NO. Во-первых, RhoK может снижать активность про-

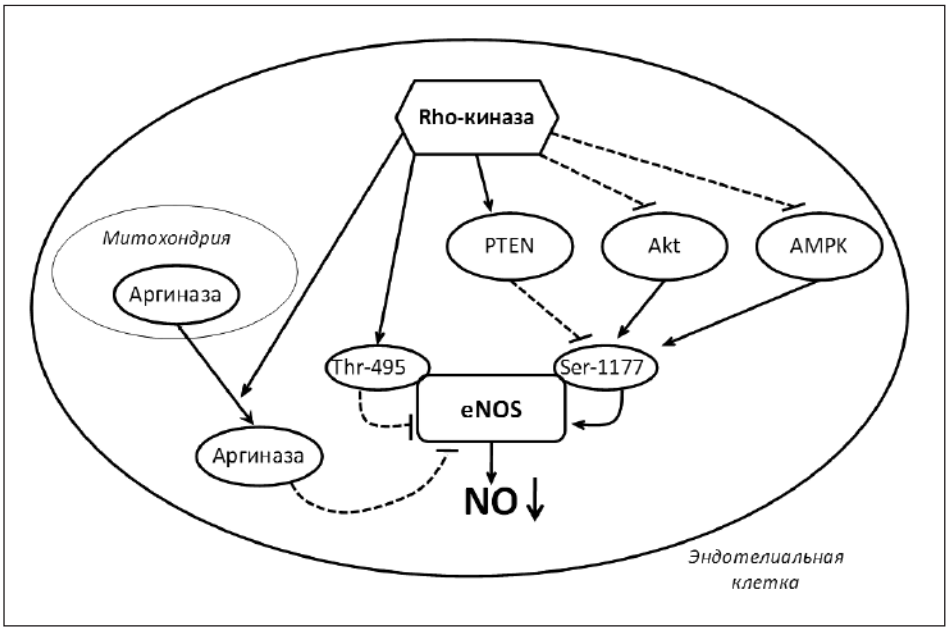
теинкиназы Akt, которая оказывает мощное стимулирующее действие на eNOS путем фосфорилирования Ser-1177 [43]. Во-вторых, RhoK оказывает ингибиторное действие на АМФ-активируемую протеинкиназу [44], которая также фосфорилирует eNOS по сайту Ser-1177 [41]. Кроме того, уровень фосфорилирования eNOS по сайту Ser-1177 негативно регулируется фосфатазой PTEN (phosphatase and tensin homolog) [45], активность которой повышается под действием RhoK [46]. Таким образом, в эндотелиальных клетках Rho-киназа напрямую или через посредников подавляет активность eNOS за счет изменения степени ее фосфорилирования по активационному или ингибиторному сайтам, что в конечном итоге приводит к уменьшению продукции NO и вазоконстрикции (рис. 2). Помимо снижения активности eNOS Rho-киназа может оказывать влияние на уровень ее экспрессии в эндотелиальных клетках. Показано, что длительное воздействие тромбина негативно влияет на уровень экспрессии eNOS. Это связано с активацией RhoK [47] и негативным влиянием на стабильность мРНК eNOS [1].

В дополнение к влиянию Rho-киназы на eNOS было показано ее действие на аргиназу-2 — фермент, конкурирующий с eNOS за субстрат L-аргинин. Rho-киназа участвует в транслокации аргиназы-2 из митохондрий в цитозоль эндотелиальных клеток [48], что приводит к повышению активности аргиназы-2 и уменьшению доступности L-аргинина для eNOS. В результате происходит уменьшение продукции NO и повышение тонуса сосудов.

Влияние RhoK на проницаемость эндотелия сосудов связано с реорганизацией цитоскелета и изменением сократительной активности эндотелиальных клеток [39]. Изменение состояния актомиозинового цитоскелета играет важную роль в ответе эндотелиальных клеток на механические воздействия при изменении скорости кровотока или давления крови [49]. Под действием механических факторов может происходить активация RhoA белка с последующим повышением активности RhoK [19]. Как и в гладкой мышце сосудов, активация пути RhoA/RhoK в эндотелиальных клетках приводит к ингибированию фосфатазы РЛЦМ, фосфорилированию миозина и сборке миозиновых филаментов [49]. Прямым следствием этого является сокращение эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению их жесткости, влияет на проницаемость эндотелиального слоя и провоцирует развитие воспалительных процессов при различных заболеваниях. Кроме того, в эндотелиальных клетках RhoK вовлечена в полимеризацию актина [50], что приводит к образованию актиновых стресс-фибрилл и также играет важную роль в регуляции жесткости клеток и проницаемости эндотелия.

Таким образом, RhoK задействована в регуляции обеих важнейших функций эндотелия —

Рисунок 2. Основные механизмы тормозного влияния Rho-киназы (RhoK) на активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS)



Примечание: Сплошными и пунктирными линиями показаны стимулирующие и тормозные воздействия соответственно. Активность eNOS зависит от степени фосфорилирования по двум сайтам: ингибиторному (Thr-495) и активационному (Ser-1177). Akt — протеинкиназа Akt; AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа; PTEN — фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog).

барьерной и регуляторной. Можно полагать, что в нормальных условиях RhoK является компонентом регуляторного баланса, обеспечивающего соответствие функциональной активности эндотелия текущим физиологическим потребностям. Однако патологическая активация RhoK может приводить к нежелательным последствиям — повышению проницаемости эндотелия и гиперсократимости гладкой мышцы сосудов.

Роль RhoK в развитии сосудистых нарушений

RhoK вовлечена в патогенез сосудистых расстройств при артериальной гипертензии, легочной гипертензии, сахарном диабете (СД) и многих других заболеваниях [7, 19]. Сосудистые нарушения при таких заболеваниях связаны как с изменениями в функционировании гладкомышечных клеток, так и с эндотелиальной дисфункцией.

Артериальная гипертензия. Повышение давления крови при системной гипертензии имеет многофакторный характер. Наряду с другими факторами, в патогенезе данного заболевания принимает участие и RhoK, что было неоднократно продемонстрировано в экспериментах на животных с различными формами артериальной гипертензии: наследственной (крысы линии SHR), ваzoренальной, ДОКА-солевой (при введении дезоксикортикостерон-ацетата) и др. Введение гипертензивным животным ингибиторов RhoK приводит к снижению артериального давления до нормального уровня [51, 52]. При различных моделях артериальной гипертензии у животных была выявлена активация RhoA/RhoK-пути в сосудистой системе вне зависимости от того, что являлось причиной повышения давления крови в каждой конкретной модели (обобщено в [53]). Также известно, что при развитии гипертензии повышается уровень экспрессии RhoK в сосудах [51]. В совокупности эти данные указывают на то, что RhoK является важным игроком, отвечающим за повышение уровня артериального давления при развитии системной артериальной гипертензии.

Легочная гипертензия. В животных моделях легочной гипертензии было показано, что для этого заболевания характерно повышение содержания и активности RhoK как в гладкой мышце, так и в эндотелии сосудов малого круга кровообращения. Ингибирование RhoK практически полностью нормализует повышенное артериальное давление в малом круге, а также значительно снижает сократимость гладкой мышцы легочных артерий у крыс, страдающих легочной гипертензией [54, 55]. В культуре эндотелиальных клеток действие гипоксии, одного из ключевых факторов патогенеза легочной гипертензии, приводит к повышению содержания и активности RhoK, параллельно наблюдается снижение содержания и активности eNOS за счет уменьшения времени полужизни ее мРНК [56]. Важно, что введение ингибитора RhoK предотвращает падение уровня экспрессии eNOS при гипоксии [56]. Сходным образом эндотелиальные клетки легочной артерии новорожденных свиней, страдающих хронической легочной гипертензией, демонстрируют устойчивый патологический фенотип и повышенную активность RhoA, что коррелирует с увеличенным формированием актиновых стресс-фибрилл и гиперпроницаемостью эндотелия [57]. Ингибирование RhoA приводит к полной нормализации фенотипа эндотелиальных клеток и проницаемости эндотелия у гипертензивных животных [57]. В модели легочной гипертензии, вызванной введением монокроталина, у крыс наблюдается уменьшение эндотелий-зависимого расслабления легочных артерий, что связано как с эндотелиальной дисфункцией, так и со снижением способности гладкой мышцы отвечать на сосудорасширительные стимулы [58]. В этой работе эндотелиальная дисфункция легочных артерий была сопряжена со значительным снижением содержания белка eNOS, тогда как при хроническом введении ингибитора RhoK содержание белка eNOS повышалось, а эндотелий-зависимое расслабление улучшалось [58]. Кроме того, эффективность ингибитора RhoK в понижении артериального давления в малом круге кровообращения была показана в гипоксической модели легочной гипертензии у новорожденных крыс [59].

Данные о вкладе RhoK в патогенез легочной гипертензии у людей немногочисленны, однако они также свидетельствуют о существенной роли RhoK в повышении сопротивления сосудов малого круга кровообращения при этом заболевании [60]. Так, внутривенное введение ингибитора RhoK пациентам с легочной гипертензией приводит к значимому падению давления крови в легочном круге [61]. У людей развитие легочной гипертензии также сопровождается существенным уменьшением эндотелийзависимого расслабления легочных артерий [60], что может быть связано с активацией RhoK.

Подводя итог, можно заключить, что при развитии легочной гипертензии происходит увеличение активности пути RhoK, что приводит, с одной стороны, к гиперсократимости гладкой мышцы и, с другой стороны, к эндотелиальной дисфункции, падению активности и содержания eNOS, повышению проницаемости эндотелия.

Сахарный диабет 1-го типа. Повышение активности RhoK служит одной из причин сосудистых

нарушений при СД 1-го типа [62]. С использованием экспериментальной модели СД 1-го типа у крыс было показано, что в течение 5 недель с момента индукции диабета в эндотелии аорты увеличивается содержание RhoKα, а также уменьшается уровень фосфорилирования eNOS по активационному сайту Ser-1177. У таких животных по сравнению с контрольными наблюдалось увеличенное расслабление аорты под действием ингибитора Rho-киназы, причем различия в расслаблении устранялись при ингибировании NO-синтазы [63]. Сходные данные о нарушении эндотелий-зависимого расслабления сосудов, в том числе за счет уменьшения содержания eNOS и увеличения содержания RhoK, при СД 1-го типа у крыс, были получены еще одной группой авторов [64]. Важно, что в этой работе хроническое пероральное введение ингибитора RhoK фасудила приводило к нормализации регуляторной функции эндотелия [64].

Также при развитии СД 1-го типа происходит существенное увеличение проницаемости эндотелия микрососудов, что также связано с влиянием RhoK. У крыс с СД 1-го типа рост проницаемости эндотелия, индуцированный фактором активации тромбоцитов, практически полностью устранялся ингибитором RhoK [65]. Аналогичные данные были получены в экспериментах на культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека, где высокий уровень глюкозы приводил к активации пути RhoA/RhoK и повышению проницаемости эндотелиального слоя, которое устранялось ингибитором RhoK [66]. При экспериментальном СД 1-го типа в аорте мышей обнаружено повышенное содержание обеих изоформ RhoK, что сопровождалось уменьшением эндотелий-зависимого расслабления [67]. Дисфункция эндотелия была связана с уменьшением продукции NO, в частности, в результате повышения активности/экспрессии аргиназы, поскольку ингибирование аргиназы улучшало функционирование эндотелия [67]. В сосудах мышей, нокаутных по первой или второй изоформам RhoK, подобных изменений при СД 1-го типа не наблюдалось или они были выражены в меньшей степени по сравнению с животными дикого типа [67]. Таким образом, при СД 1-го типа происходит активация пути RhoK в эндотелиальных клетках, что приводит к росту проницаемости эндотелия, снижению синтеза NO и уменьшению эндотелий-зависимого расслабления.

Сахарный диабет 2-го типа. RhoK также участвует в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств, сопровождающих СД 2-го типа. Роль RhoK в этих процессах проявляется как на системном уровне, так и в функционировании отдельных артерий. Показано, что введение ингибитора RhoK нормализует повышенное артериальное давление у крыс, страдающих СД 2-го типа, что согласуется с увеличенным вкладом Rho-киназы в реализацию сократительных ответов артерий брыжейки таких крыс [68]. Сходное увеличение вклада RhoK в сократительные ответы артерий брыжейки было выявлено у мышей с СД 2-го типа (линия *ob/ob*) [69]. Так как уровни экспрессии RhoA и обеих изоформ RhoK оставались неизменными, усиление влияния RhoK было связано с повышением ее активности [69]. Повышение вазоконстрикторного влияния RhoK при СД 2-го типа также характерно для сосудов, обеспечивающих кровоснабжение головного мозга. У крыс с СД 2-го типа RhoK ответственна за усиление сократительных ответов сонной артерии при действии серотонина [70]. При исследовании артериол мозга у мышей, страдающих СД 2-го типа, также было выявлено более выраженное сосудорасширительное влияние ингибитора RhoK по сравнению с контрольными животными [71].

Вместе с тем следует отметить, что не все работы свидетельствуют в пользу увеличенного вклада RhoK в регуляцию сократительных ответов артерий при СД 2-го типа. Так, у крыс с СД 2-го типа было выявлено уменьшение миогенных сократительных ответов артерий головного мозга и сердца в ответ на повышение давления по сравнению с контрольными животными, причем различия устранялись после ингибирования RhoK [72]. Сходным образом сократительные ответы артерий брыжейки на агонист α_1-адренорецепторов были уменьшены у мышей с СД 2-го типа, причем различия с контрольными животными также исчезали после ингибирования RhoK [73].

Таким образом, при СД 2-го типа могут обнаруживаться разнонаправленные изменения вклада RhoK в регуляцию тонуса сосудов. Такие различия могут быть связаны с особенностями вазомоторной регуляции в разных органах или же с использованием разных экспериментальных моделей СД 2-го типа, но в целом их причины пока не ясны. Однако более вероятным и приближенным к событиям в организме больных СД 2-го типа людей представляется повышение вклада RhoK в регуляцию сопротивления сосудов, что приводит к повышению уровня системного артериального давления [74, 75].

Заключение

На примере функционирования RhoK мы видим, как сигнальный путь, необходимый для регуляции нормальной работы клеток, может становиться одним из ключевых факторов патогенеза сосудистых расстройств. Увеличение активности RhoK как

в гладкомышечных, так и в эндотелиальных клетках сосудистой стенки приводит к повышению тонуса сосудов, что создает риск нарушения кровоснабжения жизненно важных органов и повышения артериального давления с последующим развитием таких серьезных осложнений, как инсульт головного мозга, инфаркт миокарда, отек легких и других.

Повышение активности RhoK может приводить к формированию патологических нарушений по механизму положительной обратной связи, что выяснилось после открытия патологической роли такого соединения, как циклофилин А [76]. Действие RhoK приводит к секреции циклофилин А-содержащих везикул из гладкомышечных клеток [76], циклофилин А активирует НАДФН-оксидазу, а продуцируемые НАДФН-оксидазой АФК дополнительно активируют RhoK, замыкая «порочный круг» развития сосудистых нарушений.

В настоящее время RhoK рассматривается в качестве одной из наиболее перспективных мишеней для фармакологической коррекции гиперсократимости гладких мышц и эндотелиальной дисфункции [19]. Ингибиторы RhoK (фасудил и рипасудил) уже используются в клинической практике для коррекции нарушений регионарного и системного кровообращения [77, 78]. С учетом системного характера эффектов RhoK в настоящее время к внедрению в клиническую практику предлагается диагностический метод, основанный на оценке ее активности в лейкоцитах крови. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа активность RhoK в лейкоцитах положительно коррелирует с уровнем гликозилирования гемоглобина [75], то есть может служить дополнительным критерием тяжести заболевания. Хочется верить, что широкое внедрение таких новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых расстройств будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Финансирование / Financial support
Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 14–15–00704). / The study is supported by the Russian Scientific Foundation, project № 14–15–00704.

Конфликт интересов / Conflict of interest
Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Noma K, Oyama N, Liao JK. Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. Am J Physiol Cell Physiol. 2006;290(3):661–8. doi:10.1152/ajpcell.00459.2005

2. Moreno-Domínguez A, Colinas O, El-Yazbi A, Walsh EJ, Hill MA, Walsh MP et al. Ca2+ sensitization due to myosin light chain phosphatase inhibition and cytoskeletal reorganization in the myogenic response of skeletal muscle resistance arteries. J Physiol. 2013;591(5):1235–50. doi:10.1113/jphysiol.2012.243576

3. Nishimura J, Bi D, Kanaide H. Dependence of proliferating dedifferentiated vascular smooth muscle contraction on Rho-Rho kinase system. Trends Cardiovasc Med. 2006;16(4):124–8. doi:10.1016/j.tcm.2006.02.004

4. Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka SI, Satoh K, Ikeda S, Shimokawa H. Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(12):2780–91. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301357

5. De Silva TM, Kinzenbaw DA, Modrick ML, Reinhardt LD, Faraci FM. Heterogeneous impact of ROCK2 on carotid and cerebrovascular function novelty and significance. Hypertension. 2016;68(3):809–17. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07430

6. Somlyo AP, Somlyo AV. Ca2+ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev. 2003;83(4):1325–58. doi:10.1152/physrev.00023.2003

7. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the cardiovascular system. Circ Res. 2016;118(2):352–66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306532

8. Fujita A, Takeuchi T, Nakajima H, Nishio H, Hata F. Involvement of heterotrimeric GTP-binding protein and rho protein, but not protein kinase C, in agonist-induced Ca2+ sensitization of skinned muscle of guinea pig vas deferens. J Pharmacol Exp Ther. 1995;274(1):555–61.

9. Seasholtz TM, Majumdar M, Brown JH. Rho as a mediator of G protein-coupled receptor signaling. Mol Pharmacol. 1999;55(6):949–56.

10. Maguore J, Davenport A. Regulation of vascular reactivity by established and emerging GPCRs. Trends Pharmacol Sci. 2005;26(9):448–54. doi:10.1016/j.tips.2005.07.007

11. Sasahara T, Okamoto H, Ohkura N, Kobe A, Yayama K. Epidermal growth factor induces Ca (2+) sensitization through Rho-kinase-dependent phosphorylation of myosin phosphatase target subunit 1 in vascular smooth muscle. Eur J Pharmacol. 2015;762:89–95. doi:10.1016/j.ejphar.2015.05.042

12. Schubert R, Lidington D, Bolz S-S. The emerging role of Ca2+ sensitivity regulation in promoting myogenic vasoconstriction. Cardiovasc Res. 2008;77(1):8–18. doi:10.1016/j.cardiores.2007.07.018

13. Sakurada S, Takuwa N, Sugimoto N, Wang Y, Seto M, Sasaki Y et al. Ca2+-dependent activation of Rho and Rho kinase in membrane depolarization-induced and receptor stimulation-induced vascular smooth muscle contraction. Circ Res. 2003;93(6):548–56. doi:10.1161/01.RES.0000090998.08629.60

14. Urban NH, Berg KM, Ratz PH. K+ depolarization induces RhoA kinase translocation to caveolae and Ca2+ sensitization of arterial muscle. Am J Physiol Cell Physiol. 2003;285(6): C1377–85. doi:10.1152/ajpcell.00501.2002

15. Schleifenbaum J, Kassmann M, Szijarto IA, Hercule HC, Tano J-Y, Weinert S et al. Stretch-activation of angiotensin II type 1a receptors contributes to the myogenic response of mouse mesenteric and renal arteries. Circ Res. 2014;115(2):263–72. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.302882

16. Mederos Y, Schnitzler M, Storch U, Meibers S, Nurwakagari P, Breit A et al. Gq-coupled receptors as mechanosensors mediating myogenic vasoconstriction. EMBO J. 2008;27(23):3092–103. doi:10.1038/emboj.2008.233

17. Koltsova SV, Maximov GV, Kotelevtsev SV, Lavoie JL, Tremblay J, Grygorczyk R et al. Myogenic tone in mouse mesenteric

arteries: evidence for P2Y receptor-mediated, Na (+), K (+), 2Cl (-) cotransport-dependent signaling. Purinergic Signal. 2009;5(3): 343–9. doi:10.1007/s11302–009–9160–4

18. Keller M, Lidington D, Vogel L, Peter BF, Sohn H-Y, Pagano PJ et al. Sphingosine kinase functionally links elevated transmural pressure and increased reactive oxygen species formation in resistance arteries. FASEB J. 2006;20(6):702–4. doi:10.1096/fj.05–4075fje

19. Shimokawa H, Satoh K. 2015 ATVB Plenary Lecture: translational research on rho-kinase in cardiovascular medicine. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(8):1756–69. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305353

20. Nguyen Dinh Cat A, Montezano AC, Burger D, Touyz RM. Angiotensin II, NADPH oxidase, and redox signaling in the vasculature. Antioxid Redox Signal. 2013;19(10):1110–20. doi:10.1089/ars.2012.4641

21. Araki S, Ito M, Kureishi Y, Feng J, Machida H, Isaka N et al. Arachidonic acid-induced Ca2+ sensitization of smooth muscle contraction through activation of Rho-kinase. Pflugers Arch. 2001;441(5):596–603

22. Morikage N, Kishi H, Sato M, Guo F, Shirao S, Yano T et al. Cholesterol primes vascular smooth muscle to induce Ca2 sensitization mediated by a sphingosylphosphorylcholine-Rho-kinase pathway: possible role for membrane raft. Circ Res. 2006;99(3):299–306. doi:10.1161/01.RES.0000235877.33682.e9

23. Gao Y, Chen Z, Leung SWS, Vanhoutte PM. Hypoxic vasospasm mediated by cIMP: when soluble guanylyl cyclase turns bad. J Cardiovasc Pharmacol. 2015;65(6):545–8. doi:10.1097/FJC.0000000000000167

24. Воротников А. В., Щербакова О. В., Кудряшова Т. В., Тарасова О. С., Ширинский В. П., Пфитцер Г. и др. Фосфорилирование миозина как основной путь регуляции сокращения гладких мышц. Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2009;95:1058–1073. [Vorotnikov AV, Shcherbakova OV, Kudriashova TV, Tarasova OS, Shirinskiĭ VP, Pfitzer G, et al. Myosin phosphorylation as the main way of regulating smooth muscle contractions. Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal imeni I. M. Sechenova = Russian Physiology Journal n. a. IM Sechenov. 2009;95:1058–73. In Russian].

25. Velasco G, Armstrong C, Morrice N, Frame S, Cohen P. Phosphorylation of the regulatory subunit of smooth muscle protein phosphatase 1M at Thr850 induces its dissociation from myosin. FEBS Lett. 2002;527(1–3):101–4.

26. Feng J, Ito M, Ichikawa K, Isaka N, Nishikawa M, Hartshorne DJ et al. Inhibitory phosphorylation site for Rho-associated kinase on smooth muscle myosin phosphatase. J Biol Chem. 1999;274(52):37385–90.

27. Eto M, Senba S, Morita F, Yazawa M. Molecular cloning of a novel phosphorylation-dependent inhibitory protein of protein phosphatase-1 (CPI17) in smooth muscle: its specific localization in smooth muscle. FEBS Lett. 1997;410(2–3):356–60.

28. Dimopoulos GJ, Semba S, Kitazawa K, Eto M, Kitazawa T. Ca2+-dependent rapid Ca2+ sensitization of contraction in arterial smooth muscle. Circ Res. 2007;100(1):121–9. doi:10.1161/01.RES.0000253902.90489.df

29. Walsh MP, Cole WC. The role of actin filament dynamics in the myogenic response of cerebral resistance arteries. J Cereb Blood Flow Metab 2013;33(1):1–12. doi:10.1038/jcbfm.2012.144

30. Shabir S, Borisova L, Wray S, Burdyga T. Rho-kinase inhibition and electromechanical coupling in rat and guinea-pig ureter smooth muscle: Ca2+-dependent and -independent mechanisms. J Physiol. 2004;560(Pt 3):839–55. doi:10.1113/jphysiol.2004.070615

31. Villalba N, Stankevicius E, Simonsen U, Prieto D. Rho kinase is involved in Ca2+ entry of rat penile small arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(4): H1923–32. doi:10.1152/ajpheart.01221.2007

32. Ghisdal P, Vandenberg G, Morel N. Rho-dependent kinase is involved in agonist-activated calcium entry in rat arteries. J Physiol. 2003;551(Pt 3):855–67. doi:10.1113/jphysiol.2003.047050

33. Li Y, Brayden JE. Rho kinase activity governs arteriolar myogenic depolarization. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37 (1): 140–52. doi: 10.1177/0271678X15621069

34. Puzdrova VA, Kudryashova TV, Gaynullina DK, Mochalov SV, Aalkjaer C, Nilsson H et al. Trophic action of sympathetic nerves reduces arterial smooth muscle Ca (2+) sensitivity during early post-natal development in rats. Acta Physiol (Oxf). 2014;212 (2):128–41. doi:10.1111/apha.12331

35. Мочалов С. В., Каленчук В. У., Гайнуллина Д. К., Воротников А. В., Тарасова О. С. Вклад протеинкиназы С и Rho-киназы в регуляцию рецептор-зависимого сокращения артерий уменьшается с возрастом и не зависит от симпатической иннервации. Биофизика. 2008;53:1102–8. [Mochalov SV, Kalenchuk VU, Gaĭnullina DK, Vorotnikov AV, Tarasova OS. The contribution of protein kinase C and Rho-kinase to the control of the receptor-dependent artery contraction decreases with age independently of sympathetic innervation. Biofizika = Biophysics. 2008;53:1102–8. In Russian].

36. Tourneux P, Chester M, Grover T, Abman SH. Fasudil inhibits the myogenic response in the fetal pulmonary circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295(4): H1505–13. doi:10.1152/ajpheart.00490.2008.

37. Dunham-Snary KJ, Hong ZG, Xiong PY, Del Paggio JC, Herr JE, Johri AM et al. A mitochondrial redox oxygen sensor in the pulmonary vasculature and ductus arteriosus. Pflugers Arch. 2016;468(1):43–58. doi:10.1007/s00424–015–1736-y

38. Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, Haromy A, Harry G, Moudgil R et al. Oxygen activates the Rho/Rho-Kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. Circulation. 2007;115(13):1777–88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649566

39. Ширинский В. П. Молекулярная физиология эндотелия и механизмы проницаемости сосудов. Успехи физиол. наук. 2011;42:18–32 [Shirinskiĭ VP. [Molecular physiology of the endothelium and mechanisms of vascular permeability]. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes of Physiology Science. 2011;42:18–32. In Russian].

40. Гайнуллина Д. К., Кирюхина О. О., Тарасова О. С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия. Успехи физиол. Наук. 2013;44:88–102. [Gaynullina DK, Kiryuhina OO, Tarasova OS. Nitric oxide in vascular endothelium: control of production and mechanisms of action. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes of Physiology Science. 2013; 44:88–102. In Russian].

41. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. Pflugers Arch. 2010;459(6):793–806. doi:10.1007/s00424–009–0767–7

42. Sugimoto M, Nakayama M, Goto TM, Amano M, Komori K, Kaibuchi K. Rho-kinase phosphorylates eNOS at threonine 495 in endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2007;361 (2): 462–7. doi:10.1016/j.bbrc.2007.07.030

43. Ming X-F, Viswambharan H, Barandier C, Ruffieux J, Kaibuchi K, Rusconi S et al. Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. Mol Cell Biol. 2002;22(24):8467–77.

44. Noda K, Nakajima S, Godo S, Saito H, Ikeda S, Shimizu T et al. Rho-kinase inhibition ameliorates metabolic disorders through

activation of AMPK pathway in mice. PLoS One. 2014;9(11): e110446. doi:10.1371/journal.pone.0110446

45. Church JE, Qian J, Kumar S, Black SM, Venema RC, Papapetropoulos A et al. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase by the lipid phosphatase PTEN. Vascul Pharmacol. 2010;52(5–6):191–8. doi:10.1016/j.vph.2009.11.007

46. Li Z, Dong X, Dong X, Wang Z, Liu W, Deng N et al. Regulation of PTEN by Rho small GTPases. Nat Cell Biol. 2005;7 (4):399–404. doi:10.1038/ncb1236

47. Eto M, Barandiér C, Rathgeb L, Kozai T, Joch H, Yang Z et al. Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase. Circ Res. 2001;89(7):583–90.

48. Pandey D, Bhunia A, Oh YJ, Chang F, Bergman Y, Kim JH et al. OxLDL triggers retrograde translocation of arginase2 in aortic endothelial cells via ROCK and mitochondrial processing peptidase. Circ Res. 2014;115(4):450–9. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.304262

49. Huveneers S, Daemen MJAP, Hordijk PL. Between Rho (k) and a hard place: the relation between vessel wall stiffness, endothelial contractility, and cardiovascular disease. Circ Res. 2015;116(5):895–908. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305720

50. Skaria T, Bachli E, Schoedon G. Wnt5A/Ryk signaling critically affects barrier function in human vascular endothelial cells. Cell Adh Migr. 2017;11(1):24–38. doi:10.1080/19336918.2016.1178449

51. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Kandabashi T, Satoh S, Hiroki J et al. Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. FASEB J. 2001;15(6):1062–4.

52. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature. 1997;389(6654):990–4. doi:10.1038/40187

53. Loirand G, Pacaud P. Involvement of Rho GTPases and their regulators in the pathogenesis of hypertension. Small GTPases. 2014;5(4):1–10. doi:10.4161/sgtp.28846

54. Nagaoka T, Fagan KA, Gebb SA, Morris KG, Suzuki T, Shimokawa H et al. Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(5):494–9. doi:10.1164/rccm.200405–637OC

55. Nagaoka T, Morio Y, Casanova N, Bauer N, Gebb S, McMurtry I et al. Rho/Rho kinase signaling mediates increased basal pulmonary vascular tone in chronically hypoxic rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;287(4): L665–72. doi:10.1152/ajplung.00050.2003

56. Takemoto M, Sun J, Hiroki J, Shimokawa H, Liao JK. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2002;106(1):57–62.

57. Wojciak-Stothard B, Tsang LYF, Paleolog E, Hall SM, Haworth SG. Rac1 and RhoA as regulators of endothelial phenotype and barrier function in hypoxia-induced neonatal pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006;290(6): L1173–82. doi:10.1152/ajplung.00309.2005

58. Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Matsumoto Y et al. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. Circ Res. 2004;94(3):385–93. doi:10.1161/01.RES.0000111804.34509.94

59. Ziino AJA, Ivanovska J, Belcastro R, Kantores C, Xu EZ, Lau M et al. Effects of rho-kinase inhibition on pulmonary hypertension, lung growth, and structure in neonatal rats chronically exposed to hypoxia. Pediatr Res. 2010;67(2):177–82. doi:10.1203/PDR.0b013e3181c6e5a7

60. Do e Z, Fukumoto Y, Takaki A, Tawara S, Ohashi J, Nakano M et al. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2009;73(9):1731–9.

61. Ishikura K, Yamada N, Ito M, Ota S, Nakamura M, Isaka N et al. Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2006;70(2):174–8.

62. Болеева Г., Мочалов С., Тарасова О. Функциональные изменения артериальных сосудов при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. Успехи физиол. наук. 2014;45:20–36. [Boleeva GS, Mochalov S V, Tarasova OS. Functional alterations of the arterial vessels in experimental models of type 1 diabetes mellitus. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes of Physiology Science. 2014;45:20–36. In Russian].

63. Cicek FA, Kandilci HB, Turan B. Role of ROCK upregulation in endothelial and smooth muscle vascular functions in diabetic rat aorta. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:51. doi:10.1186/1475–2840–12–51.

64. Hofni A, Shehata Messiha BA, Mangoura SA. Fasudil ameliorates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats: a possible role of Rho kinase. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2017;390(8):801–811. doi:10.1007/s00210–017–1379-y

65. Yuan D, Xu S, He P. Enhanced permeability responses to inflammation in streptozotocin-induced diabetic rat venules: Rho-mediated alterations of actin cytoskeleton and VE-cadherin. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;307(1): H44–53. doi:10.1152/ajpheart.00929.2013

66. Zhao X-Y, Wang X-F, Li L, Zhang L, Shen D-L, Li D-H et al. Effects of high glucose on human umbilical vein endothelial cell permeability and myosin light chain phosphorylation. Diabetol Metab Syndr. 2015;7:98. doi:10.1186/s13098–015–0098–0

67. Yao L, Chandra S, Toque HA, Bhatta A, Rojas M, Caldwell RB et al. Prevention of diabetes-induced arginase activation and vascular dysfunction by Rho kinase (ROCK) knockout. Cardiovasc Res. 2013;97(3):509–19. doi:10.1093/cvr/cvs371

68. Rao MY, Soliman H, Bankar G, Lin G, MacLeod KM. Contribution of Rho kinase to blood pressure elevation and vasoconstrictor responsiveness in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. J Hypertens. 2013;31(6):1160–9. doi:10.1097/HJH.0b013e328360383a

69. Matsumoto T, Kobayashi T, Ishida K, Taguchi K, Kamata K. Enhancement of mesenteric artery contraction to 5-HT depends on Rho kinase and Src kinase pathways in the ob/ob mouse model of type 2 diabetes. Br J Pharmacol. 2010;160 (5):1092–104. doi:10.1111/j.1476–5381.2010.00753.x

70. Matsumoto T, Watanabe S, Taguchi K, Kobayashi T. Mechanisms underlying increased serotonin-induced contraction in carotid arteries from chronic type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Pharmacol Res. 2014;87:123–32. doi:10.1016/j.phrs.2014.07.001

71. Didion SP, Lynch CM, Baumbach GL, Faraci FM. Impaired endothelium-dependent responses and enhanced influence of Rho-kinase in cerebral arterioles in type II diabetes. Stroke. 2005;36 (2):342–7. doi:10.1161/01.STR.0000152952.42730.92

72. Kold-Petersen H, Brøndum E, Nilsson H, Flyvbjerg A, Aalkjaer C. Impaired myogenic tone in isolated cerebral and coronary resistance arteries from the goto-kakizaki rat model of type 2 diabetes. J Vasc Res. 2012;49(3):267–78. doi:10.1159/000335487

73. Nobe K, Hashimoto T, Honda K. Two distinct dysfunctions in diabetic mouse mesenteric artery contraction are caused by changes in the Rho A-Rho kinase signaling pathway. Eur J Pharmacol. 2012;683(1–3):217–25. doi:10.1016/j.ejphar.2012.03.022

74. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2006. [Dedov II, Shestakova M V. Diabetes mellitus

and arterial hypertension. M.: Medical Information Agency, 2006. In Russian].

75. Liu L, Tan L, Lai J, Li S, Wang DW. Enhanced Rho-kinase activity: pathophysiological relevance in type 2 diabetes. Clin Chim Acta. 2016;462:107–10. doi:10.1016/j.cca.2016.09.003

76. Suzuki J, Jin ZG, Meoli DF, Matoba T, Berk BC. Cyclophilin A. Is secreted by a vesicular pathway in vascular smooth muscle cells. Circ Res. 2006;98(6):811–7. doi:10.1161/01.RES.0000216405.85080.a6

77. Defert O, Boland S. Rho kinase inhibitors: a patent review (2014–2016). Expert Opin Ther Pat. 2017;27(4):507–15. doi:10.1080/13543776.2017.1272579

78. Feng Y, LoGrasso PV, Defert O, Li R. Rho Kinase (ROCK) inhibitors and their therapeutic potential. J Med Chem. 2016;59 (6):2269–300. doi:0.1021/acs.jmedchem.5b00683

Информация об авторах

Тарасова Ольга Сергеевна — доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова;

Гайнуллина Дина Камилевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова.

Author information

Olga S. Tarasova, PhD, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University;

Dina K. Gaynullina, Candidate of Biological Sciences, Senior Reseacher, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University.