

Ендотеліальний моноцитаактивуючий фактор II поліпшує серцеву функцію та розслаблення судин при цукровому діабеті 1-го типу

Н.О. Дорофєєва¹, Г.Г. Воробйов¹, І.Ю. Черепаха¹, О.І. Корнелюк², В.Ф. Сагач¹

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ; e-mail: dorofeyeva@biph.kiev.ua

Для дослідження ефектів ендотеліального моноцитаактивуючого фактора II (EMAP II) на серцеву функцію та ендотелійзалежне розслаблення гладеньких м'язів аорти проведені дослідження на щурах-самцях зі стрептозотоциніндукованим цукровим діабетом. В експериментах in vivo встановлено покращення діастолічної функції серця у дослідних щурів. Про це свідчить вірогідне зниження на 25,4% кінцево-діастолічного тиску, та кінцево-діастолічної жорсткості міокарда на 25,5%. EMAP II також суттєво знижував кінцевий систолічний тиск та артеріальну жорсткість на 26,3%, сприяючи поліпшенню вентрикуло-артеріального спряження. В експериментах in vitro на ізольованих кільцях аорти показано, що він збільшував ендотелійзалежну релаксацію гладеньких м'язів аорти пригнічену у щурів з діабетом. Інгібування активності NO синтази (NOS) з L-NAME відміняло EMAP II-опосередковану вазодилатацію в інтактному ендотелію аорти, що вказує на NOS-залежний механізм його дії. Таким чином, EMAP II мав протекторний вплив на серце і судини щурів зі стрептозотоциніндукованим діабетом, покращуючи діастолічну функцію серця та збільшуючи релаксацію гладеньких м'язів судин.

Ключові слова: ендотеліальний моноцитаактивуючий фактор II (EMAP II); діабет; ендотелійзалежна релаксація аорти; серце.

ВСТУП

Діабетична кардіоміопатія та спряжені з цукровим діабетом (ЦД) серцева і ендотеліальна дисфункції зумовлюють високий рівень смертності серед хворих на цукровий діабет як 1-го, так і 2-го типу, тому пошук ефективних засобів корекції згубних для серцево-судинної системи наслідків гіперглікемії є актуальною науково-практичною задачею [1-4]. Патогенез ендотеліальної дисфункції при ЦД 1-го типу тісно пов'язаний з пригніченням експресії та активності ендотеліальної NO-синтази, оксидативним стресом в ендотеліоцитах та інтенсифікацією формування супероксиду та пероксинітриду [3, 4]. Патологічна індукція експресії іNOS, безпосередньо в β -клітинах супроводжується розвитком нітрозативного стресу внаслідок

значного підвищення надлишкового синтезу NO і призводить до загибелі їх та провокує виникнення ЦД 1-го типу [5]. У свою чергу гіперглікемія пригнічує утворення ендотеліального NO, викликаючи його дефіцит і пов'язані з цим порушення розслаблення судин [6, 7]. Тому одним із важливих напрямків дослідження порушень серцево-судинних функцій при ЦД 1-го типу має бути пошук шляхів корекції порушень судинних реакцій. Разом з тим ендотелій як у нормі, так і в умовах ЦД синтезує цілу низку біологічно активних сполук, які впливають на судинний тонус [8-10]. Серед них слід відмітити ендотеліальний моноцитаактивуючий фактор II (EMAP II) як потенційно ефективний вазодилататор [9, 11, 12]. Ми нещодавно показали, що він покращує діастолічну функцію серця при гіпертонії, знижує генерацію суперокси-

© Н.О. Дорофєєва, Г.Г. Воробйов, І.Ю. Черепаха, О.І. Корнелюк, В.Ф. Сагач

ду та надлишковий синтез оксиду азоту iNOS, відновлює конститутивний *de novo* синтез оксиду азоту у серці та аорті [9].

Метою нашої роботи було дослідження ефектів ЕМАР II на серцеву функцію та ендотеліальне розслаблення гладеньких м'язів аорти при ЦД 1-го типу.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 40 щурах-самцях лінії Вістар віком 6 міс, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Всі експериментальні процедури виконано згідно з Європейською Директивою Ради Громад від 24 листопада 1986р. (86/609/ЕЕС). Тварин поділили на 6 груп: I - контрольна, II - введення ЕМАР II, III- діабет, IV- діабет і введення ЕМАР II, V - введення ЕМАР II та L-NAME, VI- діабет і введення ЕМАР II та L-NAME.

Експериментальний ЦД 1-го типу моделювали одноразовою внутрішньоочеревинною ін'єкцією (50мг/кг) розчину стрептозотоцину ("Sigma", США). Препарат розводили 0,1 М цитратним буфером (рН 4,5). Щурам контрольної групи вищезазначеним способом вводили аналогічну дозу та об'єм цитратного буфера. Підтвердження розвитку гіперглікемії і контроль вмісту глюкози здійснювали за допомогою глюкометра OneTouch («LifeScan», США). Для дослідів використовували тварин через 10-12 тиж після ін'єкції, вміст глюкози яких перевищував 14 ммоль/л. Середнє значення концентрації глюкози крові становило 28,7±2,9 ммоль/л. Щурів наркотизували за допомогою уретану (1,25 г/кг внутрішньоочеревинно). Застосовували ЕМАР II, отриманий у відділі білкової інженерії та біоінформатики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (керівник – член-кор. НАН України А.І. Корнелюк) методом бактеріальної експресії. [13]. Вводили його одноразово (28 мкг/кг внутрішньовенно).

Функціональні показники кардіогемодинамики у щурів *in vivo* реєстрували за допомогою ультрамініатюрного катетера

2F «Millar Instruments», який вводили через праву сонну артерію ретроградно у лівий шлуночок, що дало змогу одночасно визначали сигнали тиску і об'єму лівого шлуночка з візуалізацією кривих залежності цих величин протягом серцевого циклу. Співвідношення тиску і об'єм лівого шлуночка аналізували за допомогою пакета програм PVAN 3.6. Скорочувальну активність м'язових препаратів грудної аорти реєстрували методом тензометрії. Для активації гладеньких м'язів аорти до перфузуючого розчину Кребса додавали норадреналін (НА, 10^{-5} моль/л, "Sigma", США). Розчин Кребса за своїм складом та концентрацією речовин є близьким до складу плазми крові і складався з (ммоль/л): NaCl – 133,0; NaHCO₃ – 16,3; NaH₂PO₄ – 1,38; KCl – 4,7; MgCl₂ – 1,05; глюкози – 7,8; CaCl₂ – 2,5; рН 7,4. Стійкий рівень залежного від цієї речовини скорочення («плато») приймали за 100 %. Від нього розраховували зміни амплітуди ендотеліальних скоротливих реакцій гладеньких м'язів аорти на ацетилхолін (10^{-5} моль/л, "Sigma", США). Вплив рекомбінантного білка вивчали за допомогою додавання його (10мкл) до перфузуючого розчину та інкубації кільцевих препаратів аорти протягом 30 хв. Для пригнічення утворення NO *in vivo* використовували метиловий ефір N ω -нітро-L-аргініну (L-NAME, $3 \cdot 10^{-4}$ моль/л, "Sigma", США), інгібітор активності cNOS.

Результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням програм Excel (MSOffice 7) та Origin 8,5 (MicrocallInc., США). Значення P<0,05 вважали статистично вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено, що у щурів зі стрептозотоциніндукованим ЦД 1-го типу збільшувався кінцево-діастолічний тиск (КДТ) порівняно з контролем. При введенні ЕМАР II щурам III групи цей показник знизився на 25,4% (P<0,05) а кінцево-систолічний тиск (КСТ) – на 13,8 % (рис. 1). У щурів II групи статистично значи-

мих відмінностей КСТ та КДТ не виявлено.

Введення ЕМАР II сприяло покращенню показників діастолічної функції серця при діабеті. Кінцево-діастолічна жорсткість міокарда, яка визначає наповнення шлуночка в період пізньої діастолі, у щурів IV групи була на 25,5% менше порівняно з III групою ($P < 0,05$), що може вказувати на поліпшення релаксації серця (рис.2). Максимальна швидкість зниження тиску і константа активного розслаблення при цьому достовірно не змінювалися.

При дії ЕМАР II у щурів з ЦД знижувалась артеріальна жорсткість на 26,3% ($P < 0,05$), що свідчить про зменшення периферичного опору судин та вказує на поліпшення вентрикуло-артеріального спряження (рис. 3). Щоб підтвердити позитивний ефект ЕМАР II на судини, ми провели серію експериментів на ізольованих препаратах аорти. При ЦД порушувалося ендотеліозалежне розслаблення гладеньких м'язів аорти. Амплітуда АХ-індукованого розслаблення у щурів III групи

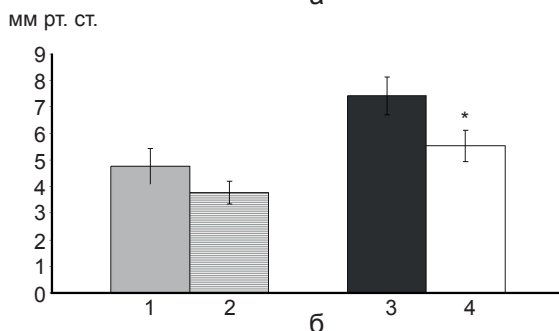
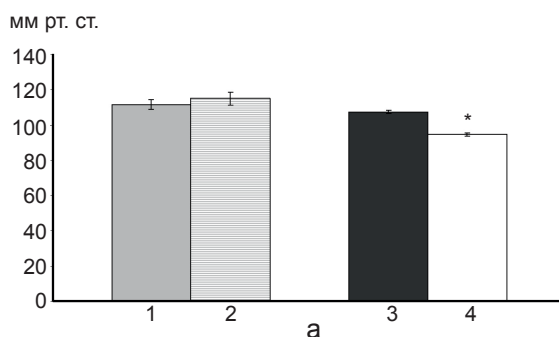


Рис. 1. Вплив ЕМАР II на кінцево-систолічний (а) та кінцево-діастолічний тиск (б) у самців щурів: 1-контрольна група, 2- щури лінії Вістар, яким вводили ЕМАР II, 3-щури з діабетом, 4-щури з діабетом, яким вводили ЕМАР II. * $P < 0,05$ порівняно з діабетом

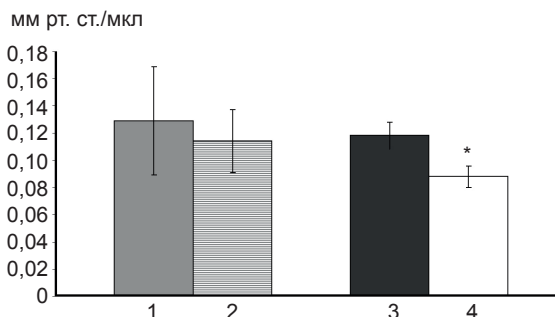


Рис. 2. Ефект ЕМАР II на кінцево-діастолічну жорсткість міокарда: 1-контрольна група, 2- щури лінії Вістар, яким вводили ЕМАР II, 3-щури з діабетом, 4-щури з діабетом, яким вводили ЕМАР II. * $P < 0,05$ порівняно з діабетом

була знижена на 31,6% відносно значень I групи ($P < 0,05$).

Застосування ЕМАР II сприяло покращенню та відновленню ендотеліозалежної релаксації у щурів з ЦД. Так, амплітуда АХ-індукованого розслаблення, у щурів IV групи збільшилась у 1,8 раза (середнє значення становило $73,8 \pm 8,02$ щодо $40,2 \pm 5,4\%$ III групи, $P < 0,05$; рис. 4). Отже, ЕМАР II забезпечує ефективну ендотеліозалежну релаксацію в умовах ЦД у щурів (рис. 5). На рисунку представлені нативні криві ацетилхолініндукованої релаксації аорти.

Ми припустили, що ЕМАР II викликав вазодилатацію за допомогою NOS-залежного механізму. Для оцінки ролі ендогенного NO було проведено серію експериментів з використанням блокатора його синтезу L-NAME. Виявлено, що у щурів VI групи амплітуда АХ-індукованого розслаблення зменшилась

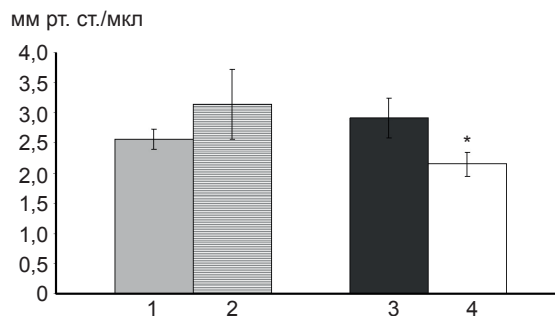


Рис. 3. Показник артеріальної жорсткості під дією ЕМАР II: 1-контрольна група, 2- щури лінії Вістар, яким вводили ЕМАР II, 3-щури з діабетом, 4-щури з діабетом, яким вводили ЕМАР II. * $P < 0,05$ порівняно з діабетом

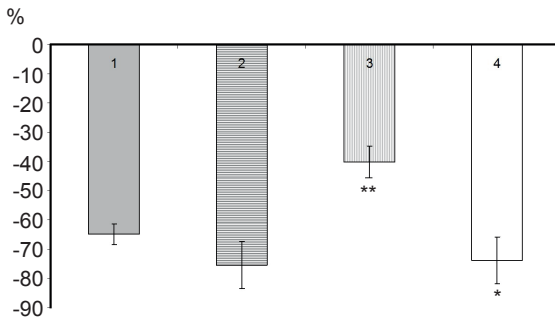


Рис.4. Ацетилхолініндукована релаксація ізольованого кільця аорти при застосуванні ЕМАР II: 1-контрольна група, 2-щурів лінії Вістар, яким вводили ЕМАР II, 3-щурів з діабетом, 4-щурів з діабетом, яким вводили ЕМАР II. *P<0,05 порівняно з діабетом; **P<0,05 порівняно з контролем

на 77,8% порівняно зі значенням IV групи (P<0,05), а у щурів V групи –знизилася на 92,3% відносно II групи (P<0,05, рис.6). Тобто інгібування активності NOS за допомогою блокатора відміняло ЕМАР II-опосередковану вазодилатацію в інтактному ендотелію аорти. Одночасне застосування ЕМАР II і L-NAME суттєво зменшувало амплітуду розслаблення судин, що свідчить про реалізацію його ефекту за участю оксиду азоту.

Наші результати підтверджують літературні дані щодо розвитку ендотеліальної дисфункції та порушення діастолічної функції серця при ЦД [14-16]. Гіперглікемія спричинює надмірну генерацію супероксиду в окисному ланцюгу мітохондрій ендотеліальних клітин. Надлишок супероксиду швидко реагує з NO, зменшуючи біологічну активність NO і синтезує пероксинітрит (ONOO⁻). Останній є потужним окисним агентом і активатором перекисного окис-

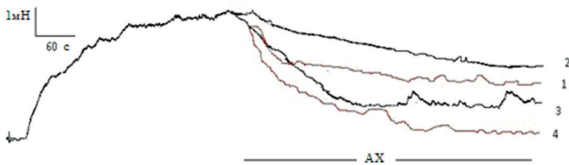


Рис.5. Нативні криві ацетилхолініндукованої (AX) релаксації аорти до і після ЕМАР II, 1-контрольна група, 2-щурів з діабетом, 3-щурів лінії Вістар, яким вводили ЕМАР II, 4-щурів з діабетом, яким вводили ЕМАР II

нення ліпідів, що може погіршити функцію ендотелію стимуляцією метаболізму арахідонової кислоти [14,17]. В умовах окисного стресу відбувається глутатіонування SH-груп цистеїну в молекулі ендотеліальної NOS (eNOS) окисненим глутатіоном, що і спричиняє її неспряження [9]. У хворих на ЦД, яким проводили шунтування артерій, було відмічено, що ендотелій може виробляти супероксид, індукований дисфункціональним eNOS. Ферментативне неспряження eNOS в ендотелії судин людини перетворює його активний стан в дисфункціональний, що сприяє переходу від NO до виробництва супероксиду [18,19]. Для відновлення конститутивного de novo синтезу NO при гіпертензії ми використовували ЕМАР II. Наші дослідження показали, що ЕМАР II знижує генерацію супероксиду та надлишковий синтез оксиду азоту iNOS, відновлює конститутивний спряжений стан cNOS і de novo синтез оксиду азоту в серці та аорті щурів зі спонтанною гіпертензією [9]. Дані літератури щодо впливу ЕМАР II на серцево-судинні ускладнення вказують на його здатність покращувати функції серця при експериментальному інфаркті міокарда [20] та збільшувати ендотелій- та NO-залежну дилатацію легеневої артерії, стимулюючи синтез NO [21].

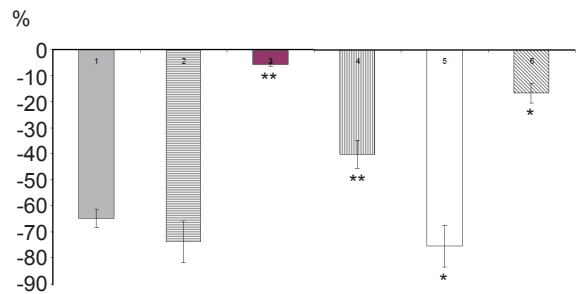


Рис.6. Вплив L-NAME на ЕМАР II-опосередковану вазодилатацію в аорті: 1-контрольна група, 2-щурів, яким вводили ЕМАР II, 3-щурів, яким вводили ЕМАР II і L-NAME, 4-щурів з діабетом, 5-щурів з діабетом, яким вводили ЕМАР II, 6- щурів з діабетом, яким вводили ЕМАР II і L-NAME. *P<0,05 порівняно з діабетом; **P<0,05 порівняно з контролем

Біоактивність NO є критичною для таких ангіогенних процесів, як виживання, проліферація та міграція ендотеліальних клітин. Зниження біологічної активності NO, запалення, ендотеліальне дисфункція та порушення ангіогенезу при ЦД викликають звільнення ЕМАР II моноцитами та макрофагами та збільшення його концентрації в плазмі крові хворих на ЦД 1-го типу [22]. Компенсаторне збільшення ЕМАР II може сприяти відновленню спряження конститутивної NO синтази в серці та аорті, зниженню генерації супероксиду та надлишкового синтезу оксиду азоту iNOS. Подальші дослідження необхідні для підтвердження нашого припущення.

Таким чином, ЕМАР II мав позитивний вплив на серце і судини щурів зі стрептозоточиніндукованим ЦД, покращуючи діастолічну функцію серця та збільшуючи ендотеліальну залежну релаксацію гладеньких м'язів судин.

ВИСНОВКИ

1. ЕМАР II покращує діастолічну функцію серця за рахунок зниження кінцево-діастолічного тиску та кінцево-діастолічної жорсткості у щурів зі стрептозоточиніндукованим ЦД.

2. ЕМАР II покращує розслаблення гладеньких м'язів судин, зменшуючи на 26,3% артеріальну жорсткість і збільшуючи в 1,8 раза ацетилхолініндуковану релаксацію аорти у щурів з діабетом.

3. Інгібування активності NOS з L-NAME відміняло ЕМАР II-опосередковане розслаблення гладеньких м'язів аорти, що вказує на те, що зменшення ендотеліальної вазодилатації при ЦД зумовлене зниженням синтезу NO.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

Н.А. Дорофеева, Г.Г. Воробьев, И.Ю. Черепаха, А.И. Корнелюк, В.Ф. Сагач

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ МОНОЦИТАКТИВИРУЮЩИЙ ФАКТОР II УЛУЧШАЕТ ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА И РАССЛАБЛЕНИЕ СОСУДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА

С целью исследования эффектов ЕМАР II на сердечную функцию и эндотелийзависимое расслабление гладких мышц аорты при сахарном диабете, проведены исследования на 6-месячных крысах-самцах с стрептозоточининдуцированным диабетом и крысах контрольной группы линии Вистар. В экспериментах *in vivo* установлено, что введение ЕМАР II улучшает диастолическую функцию сердца. Об этом свидетельствует снижение на 25,4% конечно-диастолического давления ($P < 0,05$), и конечно-диастолической жесткости миокарда на 25,5% ($P < 0,05$). ЕМАР II существенно снижал конечно-систолическое давление и артериальную жесткость на 26,3% ($P < 0,05$) у крыс с диабетом. В экспериментах *in vitro* на изолированных кольцах аорты мы показали, что введение ЕМАР II способствует улучшению и восстановлению эндотелийзависимой релаксации гладких мышц аорты у крыс с диабетом. Ингибирования активности NOS с L-NAME отменяло ЕМАР II-опосредованную вазодилатацию в интактном эндотелии аорты, что указывает на NOS-зависимый механизм действия ЕМАР II. Таким образом, ЕМАР II оказывает положительное влияние на сердце и сосуды крыс с диабетом, улучшая диастолическую функцию сердца и восстанавливая релаксацию гладких мышц аорты. Ключевые слова: эндотелиальный моноцитактивирующий полипептид II (ЕМАР II); диабет; эндотелийзависимая релаксация аорты; сердце.

N.A. Dorofeyeva, G.G. Vorobyov, I.Y. Cherepaha, A.I. Kornelyuk, V.F. Sagach

ENDOTHELIAL MONOCYTE-ACTIVATING POLYPEPTIDE-II IMPROVES DIASTOLIC HEART FUNCTION AND VASCULAR RELAXATION IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED EXPERIMENTAL DIABETES.

To investigate the effects of ЕМАР II on cardiac function and endothelium-dependent relaxation of smooth muscles of the aorta in diabetes mellitus, studies were conducted on 6 months-old male streptozotocin-induced diabetic rats and control rats. In experiments *in vivo*, we have shown that ЕМАР II improves diastolic heart function in streptozotocin-induced diabetic rats. The End-diastolic pressure in streptozotocin-induced diabetic rats was decreased by 25,4% ($P < 0,05$), the end-diastolic myocardial stiffness decreased by 25,5% ($P < 0,05$). After ЕМАР II the end-systolic pressure decreased by 13,8% and the arterial stiffness decreased by 26,3% ($P < 0,05$). *In vitro* experiments on

isolated rings of aorta showed that the administration of EMAP II promotes the improvement and restoration of endothelium-dependent relaxation in streptozotocin-induced diabetic rats. Inhibition of NOS activity with L-NAME abolished EMAP II-mediated vasodilatation in the endothelium-intact aorta that indicates the NOS-dependent mechanism of action of EMAP II. Thus, EMAP II had a positive effect on the heart and vessels of rats with streptozotocin-induced diabetes, improving diastolic heart function and vasorelaxation in diabetes.

Key words: endothelial monocyte-activating polypeptide II (EMAP II); diabetes; endothelium-dependent relaxation of the aorta; heart.

*Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
The Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: dorofeyeva@biph.kiev.ua*

REFERENCES

- McVeigh GE, Gibson W, Hamilton PK. Cardiovascular risk in the young type 1 diabetes population with a low 10 - year, but high lifetime risk of cardiovascular disease. *Diabet, Obesit and Metabol.* 2013 Mar 1;15(3):198-203.
- Slim IB. Cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus. *Ind J of Endocrin and metabol.* 2013 Oct;17(Suppl1):S7.
- Bertoluci MC, Cé GV, da Silva AM, Wainstein MV, Boff W, Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J Diabet.* 2015 Jun 10;6(5):679.
- Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Endocr and Metabol Disord.* 2010 Mar 1;11(1):61-74.
- Bondarenko OH, Galstyan GR, Antsiferov MB, Kuznetsova TV, Kobylansky AG. The biological role of nitric oxide in diabetes mellitus. *Diabet.* 2002; 2: 56 -63.
- Sahach VF, Tkachenko MM, Prysiazna OD, Kotsiuruba AV, Mehed OF. Changes in vasodilator responses of vascular smooth muscles and nitric oxide system in experimental diabetes mellitus. *Fiziol Zh.* 1994. 2002 Dec;49(4):24-32. [Ukrainian].
- Prysyazna OD, Sagach VF, Kotsiuruba AV, Tkachenko MN. Endothelium-Dependent Stretch-Induced Contractile Responses of Vascular Smooth Muscles in Experimental Diabetes Mellitus, and the Nitric Oxide System. *Neurophys.* 2003 May 1;35(3):339-42.
- Tron'ko ND, Belchin YB, Sokolova LK. The role of endothelial dysfunction in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Reports of the Nat Acad of Scienc Ukr.* 2013 (11): 182-8.
- Dorofeyeva NA, Kotsiuruba AV, Mogilnitskaya LA, Malyna AE, Kornelyuk AI, Sagach VF. Endothelial monocyteactivating factor II cancels oxidative stress, constitutive NOS uncoupling and induced violations of cardiac hemodynamica in hypertension (part II). *Fiziol Zh.* 1994. 2014;61(3):11-8. [Ukrainian].
- Salvemini D, Kim SF, Mollace V. Reciprocal regulation of the nitric oxide and cyclooxygenase pathway in pathophysiology: relevance and clinical implications. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2013 Apr 1;304(7):R473-87.
- Mogylnytska LA, Dorofeyeva NA, Malyna AE, Kornelyuk AI, Sagach VF. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance. *Inter. J Physiol and Pathophysiol.* 2016;7(2):179-191.
- Tsai BM, Wang M, Clauss M, Sun P, Meldrum DR. Endothelial monocyte-activating polypeptide II causes NOS-dependent pulmonary artery vasodilation: a novel effect for a proinflammatory cytokine. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(4):R767-71.
- Dubrovsky AL, Brown D, Kornelyuk AI, Murray DK, Matsuka GC. Bacterial expression of full-length and truncated forms of the cytokine EMAP-2 and the cytokine-like domain of mammalian tyrosyl-tRNA synthetase. *Biopolym and Cell.* 2000; 16 (3): 229-35.
- Bertoluci MC, Cé GV, da Silva AM, Wainstein MV, Boff W, Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J of Diabet.* 2015 Jun 10;6(5):679.
- Lin SJ, Hong CY, Chang MS, Chiang BN, Chien S. Increased aortic endothelial death and enhanced transendothelial macromolecular transport in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1993; 36: 926-30.
- Hadcock S, Richardson M, Winocour PD, Hatton MW. Intimal alterations in rabbit aortas during the first 6 months of alloxan-induced diabetes. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 517-29.
- Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res.* 1999;43:562-71.
- Mahmud FH, Earing MG, Lee RA, Lteif AN, Driscoll DJ, Lerman A. Altered endothelial function in asymptomatic male adolescents with type 1 diabetes. *Congenit Heart Dis.* 2006;1:98-103.
- Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996;271:C1424-C37.
- Yuan C, Yan L, Solanki P, Vatner SF, Vatner DE, Schwarz MA. Blockade of EMAP II protects cardiac function after chronic myocardial infarction by inducing angiogenesis. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;79:224-31.
- Tsai BM, Wang M, Clauss M, Sun P, Meldrum DR. Endothelial monocyte-activating polypeptide II causes NOS-dependent pulmonary artery vasodilation: a novel effect for a proinflammatory cytokine. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(4):R767-71.
- Adly, A. A., Ismail, E. A., Tawfik, L. M., Ebeid, F. S., & Hassan, A. A. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications. *Cytokine* 2015; 76(2): 156-62.

Матеріал надійшов до редакції 02.10.2017