

ЧТО ТАКОЕ ЭНДОТЕЛИНЫ, ПОНЯТИЕ, РОЛЬ, ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ЗНАЧЕНИЕ.

ШАМИТОВА Е.Н., СЕРЕБРЯКОВА А.А., ЖУКОВА А.А.

доц. к.б.н. Е.Н. Шамитова, Серебрякова А.А., Жукова А.А.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова»

В данной статье речь идет об эндотелинах -сосудосуживающих пептидах, играющих ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов. Описывается краткая история об открытии этих пептидов и их рецепторов, систематизировании эндотелинов на три изоформы (ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3), изучение их особенностей строения; нахождение в различных тканях организма человека. Раскрывается их значение как самого мощного из сосудосуживающих агентов. Кроме того, особое внимание уделяется роли этих периодов на женский организм, мочевую систему, а также на сердце. В статье упоминается значение эндотелинов в разных отраслях медицины, их важность в установлении причин возникновения таких заболеваний, как инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, легочная и системная гипертония, атеросклероз, гломерулонефрит, ишемическое повреждение мозга, сахарный диабет, меланогенез, послеродовые сосудистые осложнения, нарушение микроциркуляции глаза, ишемическая болезнь сердца в целом, гипертония сердца, острый стресс, кардиофиброз. Также эта работа посвящена изучению эндотелинов на лабораторных мышах. В то же время в ряде работ поднимается вопрос о неоднозначности действия эндотелина на процессы, вызванные острым динамическим повреждением,- расширением зоны инфаркта и усилением аритмогенеза в ранние сроки, но ускорением сепарации зоны инфаркта в последующем. При этом исследование системного уровня эндотелина не вполне отражает особенности его тканевого распределения.

Ключевые слова: эндотелины, вазоконстрикция, рецепторы, пептид, фермент.

WHAT ARE ENDOTHELINS, THE CONCEPT, ROLE, ORIGIN, VALUE.

SHAMITOVA E.N., SEREBRYAKOVA A.A., ZHUKOVA A.A.

FGBOU VO "Chuvash State University. I. N. Ulyanov"

This article deals with endothelin-vasoconstrictor peptides that play a key role in blood vessel homeostasis. A brief history of the discovery of these peptides and their receptors, the systematization of endothelin into three isoforms (ET-1, ET-2, ET-3), the study of their structural features; being in various tissues of the human body. Their significance is revealed as the most powerful of vasoconstrictor agents. In addition, special attention is paid to the role of these periods on the female body, urinary system, and heart. The article mentions the importance of endothelin in various branches of medicine, their importance in determining the causes of such diseases, as myocardial infarction, cardiac arrhythmia, pulmonary and systemic hypertension, atherosclerosis, glomerulonephritis, ischemic brain damage, diabetes mellitus, melanogenesis, postpartum vascular complications, impaired microcirculation, coronary heart disease in general, hypertension of the heart, acute stress, cardiofibrosis. Also this work is devoted to the study of endothelin in laboratory mice. At the same time, a number of papers raise the question of the ambiguity of the action of endothelin on the processes caused by acute dynamic damage - the expansion of the infarction zone and the enhancement of arrhythmogenesis in the early stages, but the acceleration of the separation of the infarction zone in the future. At the same time, the study of the systemic level of endothelin does not fully reflect the characteristics of its tissue distribution.

Key words: endothelins, vasoconstriction, receptors, peptide, enzyme.

Прошло уже больше 20 лет с открытия эндотелинов, и за этот период было проведено огромное число работ, посвящённых изучению функций данного полипептида. Были изучены и исследованы предшественники, ферменты, участвующие в его образовании, места синтеза и утилизации, рецепторы и основные сигнальные пути, через которые эндотелин реализует свои функции. Но интерес ученых к эндотелинам все равно не утихает, а переходит на более новый уровень. В 1985 г. Niskey показал, что эндотелий сосудов выделяет вазоконстрикторное вещество пептидной природы, которое оказывает продолжительное сосудосуживающее действие. В 1988 г. японским исследователем Yanagisawa M. et al. это соединение было выделено из культуры клеток эндотелия аорты свиньи и названо эндотелином (по месту происхождения) [1].

Эндотелин — это самый мощный сосудосуживающий бициклический полипептид, который состоит из 21 аминокислоты. Аминокислотные остатки связаны двумя бисульфидными связями и образует изомеры. В настоящее время было обнаружено три изоформы эндотелина. Основная ее форма-это эндотелин-1(ЕТ-1), а остальные изоформы – это эндотелин-2 и эндотелин-3 (ЕТ-2 и ЕТ-3), которые отличаются друг от друга особенностями последовательности аминокислот в структуре соединения. В ходе многочисленных экспериментов было выяснено, что эндотелий секретирует большой эндотелин (проэндотелин) (38 аминокислотных остатков). А при действии эндотелинпревращающего фермента, который находится внутри и на поверхности эндотелия, из большого эндотелина образуются изомеры эндотелинов. [1]

Внутри человеческого генома каждый из эндотелинов представлен отдельным геном, кодирующим специфический предшественник для зрелой изоформы. В гене имеются специальные участки связывания различных субстратов, регулирующих экспрессию эндотелинов.

Основное количество ЕТ-1 вырабатывается в эндотелии сосудов и вносит наибольший вклад в активность эндотелиновой системы. Кроме эндотелиоцитов сосудов, ЕТ-1 может вырабатываться гладкомышечными клетками аорты, эпителиальными клетками почек, гепатоцитами, астроцитами, клетками эндометрия, клетками бронхиальных желёз, нейтрофилами и альвеолярными макрофагами.

ЕТ-1 не депонируется внутриклеточно. Он синтезируется в ответ на различные стимулы и сразу секретируется во внешнюю среду. Секреция этого пептида широко регулируется на уровне его синтеза *de novo*.

Предшественником эндотелина является препроэндотелин, состоящий из 212 аминокислотных остатков. Под воздействием специфической эндопротеазы от него отщепляется так называемый большой эндотелин (bigET). В дальнейшем большой эндотелин расщепляется при помощи эндотелинпревращающего фермента (ЭПФ), в результате чего образуется ET-1. ЭПФ относится к группе мембраносвязанных металлопротеиназ, участвующих в образовании многих пептидных гормонов и нейропептидов. ЭПФ локализуется в сосудах лёгких, сердца, почек, поджелудочной железы и других органов. Важную роль в синтезе эндотелинов играют тромбин и тромбоциты. Они в своем роде являются активизирующими эндотелинпревращающими ферментами. Но сами эндотелины могут вызывать адгезию или агрегацию тромбоцитов [2].

Факторами, которые активируют синтез эндотелина, являются некоторые химические и физические стимулы, способные инициировать вазоконстрикцию. К ним можно отнести некоторые гормоны, например, адреналин, инсулин, вазопрессин, вещества, имеющие пептидную природу (ангиотензин II, интерлейкин 1, эндотоксин, сам эндотелин и различные ксенобиотики). А физико-химическими стимулами синтеза эндотелина служат гипоксия и высокая осмолярность.

Замедляющим воздействием на синтез эндотелина обладают оксид азота и некоторые другие соединения, активирующие синтез цГМФ и обладающие сосудорасширяющим действием [3].

Роль эндотелинов в организме изучена не полностью, но его основным механизмом действия считают высвобождение кальция. Это вызывает стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба; кроме того, это приводит к сокращению и росту гладких мышц сосудов, что способствует утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра, иначе говоря, вазоконстрикции.

Таким образом, ET-1 является главной изоформой в кардиоваскулярной системе человека. А роль других изоформ остается не до конца изученной. Существуют некоторые предположения, что эндотелин-2 может служить в почках в качестве медиатора, а эндотелин-2 в кишечнике и ЦНС.

ET 1 действует как паракринный и аутокринный медиатор, а не как циркулирующий эндокринный гормон, поэтому его плазменная концентрация не может полностью отражать его физиологическое действие [4].

Период жизни ET-1 в плазме составляет примерно 2 мин. Он связан с его эффективным удалением из кровотока лёгочным и почечным сосудистым ложем. Это происходит, когда ET связывается со специфическими ETB-рецепторами, которые непосредственно расположены на поверхностях клеток, после чего происходят его деградация, (предполагают, что это происходит внутри лизосом).

ETA рецептор состоит из 427 аминокислотных остатков и связывает отдельные изоформы ET со следующей аффинностью: ET-1 > ET-2 > ET-3.

ETA рецепторы преобладают в гладкомышечных клетках сосудов и сердца, при этом они отсутствуют в эндотелии. Взаимодействие ET 1 с ETA-рецепторами вызывает стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. ETB-рецептор состоит из 442 аминокислотных остатков и связывает все эндотелины с одинаковой аффинностью. ETB-рецепторы располагаются в эндотелиальных и гладкомышечных клетках и обнаруживаются в основном в головном мозге, лёгких, почках и аорте. При патологических состояниях ET-рецепторы регулируются по-разному и это ведёт к дисбалансу эффектов в направлении вазоконстрикции и пролиферации клеток [5].

Эффекты ET-1 на сердце разнообразны. Нормальная концентрация ET-1 производит положительный инотропный эффект посредством увеличения уровня внутриклеточного кальция, в то время как повышенное содержание ET 1 в плазме приводит к снижению сердечного выброса. Это происходит вследствие преобладающего вазоконстрикторного действия ET-1 как на уровне периферических, так и коронарных сосудов, приводя, таким образом, к повышению постнагрузки и уменьшению перфузии миокарда. Антагонисты ET оказывают отрицательный эффект на сократимость миокарда у здоровых лиц с нормальным уровнем ET-1 в плазме, но улучшают её у пациентов с выраженной дисфункцией желудочков. ET-1 также продуцируется в культуре эндокардиальных клеток.

Секретируемый пептид может действовать в качестве паракринного медиатора на соседние миоциты, проводящую систему или коронарные сосуды. В кардиомиоцитах, сердечных мембранах и в атриовентрикулярном узле были обнаружены высокоаффинные участки связывания, специфичные для ET-1. В человеческом сердце гибридизация *in situ* показала, что рецепторы ETA и ETB мРНК локализуются в миокарде предсердия и желудочков, атриовентрикулярной и эндокардиальной проводящей системе и клетках эндокарда. Прямое действие ET 1 на сердце включает положительный инотропный и хронотропный эффекты, так же, как и увеличение длительности действия потенциала. Эндотелины могут вовлекаться в развитие гипертрофии миокарда. Они являются

потенциальными вазоконстрикторами. Коронаросуживающий эффект ET-1 может иметь серьёзные последствия для сердечной деятельности: увеличение конечного диастолического объёма, электрокардиографические признаки ишемии миокарда, свободный выброс лактата и в более высоких дозах желудочковую фибрилляцию и смерть.

Концентрация ET-1 в плазме крови повышается при хронической сердечной недостаточности главным образом за счёт появления большого ET-1, что свидетельствует скорее о повышении синтеза ET-1, нежели о падении его клиренса.

ET-1 обладает проаритмогенным эффектом, что особенно важно у больных с сердечной недостаточностью, т. к. у пациентов этой группы аритмии являются главной причиной летального исхода. У пациентов с неосложнённым течением острого инфаркта миокарда (ОИМ) уровень ET-1 в плазме крови повышается в течение нескольких часов, достигая максимума к 6-му часу и возвращаясь к норме к 24-му часу. У больных с ОИМ, осложнённым отёком лёгких или кардиогенным шоком, уровень ET-1 остаётся повышенным более длительный период.

Нарушение функций ET-1 может привести к возникновению ряда сердечно-сосудистых заболеваний, например, ИБС и инфаркт миокарда. В организме происходит нарушение метаболизма и изменение сердечного ритма. Считается, что эндотелин-1 является одним из причин возникновения легочной гипертензии, поражения почек, повреждению стенок сосудов, нарушений работы головного мозга, сахарного диабета [6].

Также основную роль эндотелина-2 приписывают к женскому организму. Ее содержание увеличивается при процессе овуляции. В экспериментах над крысами было научно доказано что интенсивная работа ET-2 наблюдается при разрыве фолликула. А при плохой работе эндотелина или при ее недостаточности возникают нарушения процесса овуляции, и не будет формироваться желтое тело. Кроме того, ET-2 играет немаловажное значение в нормальном функционировании легких, терморегуляции, пищеварении, гомеостазе.

Антагонисты рецепторов ET используются для лечения многочисленных сердечно-сосудистых заболеваний, включая легочную и системную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, сосудистый рестеноз и атеросклероз, почечную недостаточность, цереброваскулярные заболевания и рак [6].

Связь эндотелинов с почками.

В почках ET секретируется в нескольких зонах, где действует паракринно и аутокринно на рецепторы клеток мишеней. Из-за своих биологических эффектов (включая вазоактивные

свойства) ЕТ вносит вклад в регуляцию почечного кровотока, почечного потока плазмы, уровня клубочковой фильтрации, натриевого и водного транспорта в разных участках нефрона. Плазменная концентрация иммунореактивного ЕТ-1 находится в обратной зависимости с функцией почек. Однако биологическое действие ЕТ-1 длится значительно дольше, чем его присутствие в среде (около 60 мин) вследствие почти необратимого связывания с рецепторами клеток мишеней. ЕТ-1 синтезируется эндотелием клубочков и почечными эпителиальными клетками. Системное введение ЕТ-1 приводит к повышению сопротивления почечных сосудов и заметному снижению кровотока в почках. Как и при системном воздействии ЕТ-1 на артериальное давление, почечной вазоконстрикции предшествует транзиторная вазодилатация.

ЕТ-1 является наиболее мощным среди соединений, повышающих сопротивление сосудов почек. Он более чем в 30 раз превышает действие ангиотензина II и в 50 раз эффект норадреналина при добавлении к изолированным перфузируемым почкам кролика и крысы. Влияние ЕТ-1 на функцию канальцев заключается в уменьшении натрийуреза.

Диурез при системном введении ЕТ-1 снижается преимущественно за счёт уменьшения уровня клубочковой фильтрации (КФ) и почечного кровотока в целом. Однако некоторые исследователи описывали усиление диуреза при системном введении ЕТ-1, несмотря на приведённые эффекты. Предполагалось, что усиление диуреза может быть вызвано ЕТ-1 ингибированием реабсорбции воды в канальцевой сети почек [7].

Большое число экспериментальных данных даёт основания предполагать вовлечение ЕТ-1 в патофизиологию хронической почечной недостаточности (ХПН), при которой отмечается как повышение уровня ЕТ-1 в плазме крови, так и увеличение его почечной экскреции. При этом у нормотензивных больных с ХПН повышение уровня ЕТ-1 в плазме крови может отсутствовать, тогда как у больных с ХПН, осложнённой развитием гипертензии, он значительно повышен. ЕТ-1 проявляет себя как противовоспалительный медиатор. Он вызывает внутрисосудистую секвестрацию лейкоцитов и повышает экстравазацию альбумина и отёка лёгких у морских свинок. Высвобождение ЕТ-1 влияет на секрецию гистамина с последующей вторичной аккумуляцией гранулоцитов через специфическую активацию ЕТА-рецепторов [7].

Список литературы

1. Гомазков О. А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий // Вопросы медицинской химии. Биомедицинская химия. – 1999. – Т. 45, № 4. – С. 290-302.

2. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Масенко В. П., Миронова Н. А. и др. Роль лёгких в метаболизме некоторых маркёров повреждения эндотелия в норме и при первичной лёгочной гипертензии // Кардиология. 2003 – Т. 40, № 8. – С. 13-15.
3. Adner M., Cardell L. O., Sjöberg T., Ottosson A., Edvinsson L. Contractile endothelin-B receptors in human small bronchi // Eur. Respir. J. – 1996. – № 9. – P. 351-355.
4. Antonopoulos A., Kyriacou C., Kazianis G. Significance of Endothelin-1 in Myocardial Infarction // Hellenic J. Cardiol. – 2007. – Vol. 48. – P. 161-164.
5. Arai H., Hori S., Aramori I., Ohkubo H., Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor // Nature, Lond. – 1990. – Vol. 348. – P. 730-732; Sakurai T., Yanagisawa M., Takawa Y., Miyazaki H., et al. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor // Nature, Lond. – 348. – P. 732-735.
6. Bacakoglu F., Atasever A., Ozhan M.H. et al. Plasma and bronchoalveolar lavage fluid levels of endothelin-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension // Respiration. – 2003. – Vol. 70. – P. 594-599.
7. Badr K. F., Murrey J. J., Brever M. D., Takahashi K. et al. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways // J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 83. – P. 336-342.

