ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНОВ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ.

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»

Эндотелины являются биологически активными пептидами, состоящими из аминокислотных остатков со специфичными связями, обладающими широким спектром действия. Они являются важнейшими регуляторами функционального состояния эндотелия, который сопряжен с кровью и мышечной стенкой сосудов, вызывая сокращения последнего и высвобождение из эндотелия различных вазоактивных факторов. Таким образом, можно предположить, что вазоконстрикторные эффекты эндотелинов сопровождаются изменениями системной и регионарной гемодинамики.

Много было посвящено работ по изучению роли эндотелинов, их строения и происхождения. А также немало исследований было проведено для понятия значения и роли этих пептидов как к одному из ключевых звеньев эндотелиальной дисфункции. В ходе многочисленных опытов и экспериментов было установлено, что активация этой эндотелиновой системы, маркером которой является повышение уровня эндотелина и его предшественника, будет наблюдаться при многих патологиях, в том числе и при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Было доказано достоверное повышение уровня эндотелина-1 и Big-эндотелина при атеросклерозе, стенокардии, остром инфаркте миокарда, гипертонической болезни и легочной гипертензии. Кроме того, было установлено особенно важное значение эндотелина для организма человека. В настоящее время его рассматривают как маркер и предиктор тяжести и исхода ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца, легочной и системной гипертензии, специфических сосудистых нарушений. Также большинство исследователей предполагают, что ET-1 причастен и к несердечной патологии, например, к послеродовым сосудистым осложнениям, поражениям почек(гломерулонефриту), ишемическим повреждениям мозга, сахарному диабету и т.д.

В данной статье речь как раз пойдет об эндотелинах при патологиях сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: эндотелины, сердечно-сосудистая система, рецепторы, пептид, фермент, заболевания сердца.

THE IMPORTANCE AND ROLE OF ENDOTHELIN IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM.

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

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

Endothelins are biologically active peptides consisting of amino acid residues with specific bonds having a wide spectrum of action. They are the most important regulators of the functional state of the endothelium, which is associated with the blood and muscle wall of the vessels, causing the reduction of the latter and the release of various vasoactive factors from the endothelium. Thus, it can be assumed that vasoconstrictor effects of endothelins are accompanied by changes in systemic and regional hemodynamics.

Much has been devoted to the study of the role of endothelins, their structure and origin. As well as many studies have been conducted to understand the meaning and role of these peptides as one of the key links of endothelial dysfunction. In the course of numerous experiments and experiments, it was found that the activation of this endothelin system, a marker of which is the increase in the level of endothelin and its predecessor, will be observed in many pathologies, including various cardiovascular diseases. A

significant increase in the level of endothelin-1 and Big endothelin in atherosclerosis, angina pectoris, acute myocardial infarction, hypertension and pulmonary hypertension has been proven. In addition, endothelin has been found to be particularly important for the human body. Currently, e is considered as a marker and predictor of the severity and outcome of coronary heart disease, cardiac arrhythmias, pulmonary and systemic hypertension, specific vascular disorders. Also, most researchers suggest that ET-1 is involved in non-cardiac pathology, such as postpartum vascular complications, kidney damage(glomerulonephritis), ischemic brain damage, diabetes, etc.

In this article we will focus on endothelins in pathologies of the cardiovascular system.

Key words: endothelins, cardiovascular system, receptors, peptide, enzyme, heart diseases.

Эндотелины – это особая группа биологически активных пептидов, которая обладает широким спектром действия. Они являются одним из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия.

Впервые эндотелин был обнаружен в 1988 г. в культуре эндотелиальных клеток аорты свиньи и рассматривался как эндотелиевый фактор с высокой вазомоторной активностью [1]. В 1985г после публикации данных о коронарной констрикции, которая обусловлена секрецией эндотелием неизвестного на тот момент фактора, началось более детальное изучение эндотелина (ЭТ).

Благодаря последующим подробным изучением стало известно, что проэндотелин секретируется эндотелием сосудов и состоит из 38 аминокислотных остатков. В последствии благодаря эндотелинпревращающему ферменту, находящегося внутри и на поверхности эндотелия, были открыты три эндотелиновых изомера: эндотелин-1 эндотелин-2 и эндотелин-3 [1]. Состоят эндотелины из 21 аминокислотного остатка с двумя бисульфидными связями. Также стало известно, что после расщепления Big-эндотелина его вазомоторная активность повышается в 140 раз.

Под воздействием специфической эндопротеазы от проэндотелина 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, которые участвуют 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, активирующими синтез эндотелина, являются некоторые химические и физические стимулы, способные инициировать вазоконстрикцию. К ним отнесут 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.

Существуют еще так называемые ETA рецепторы. Они 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 [2].

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 до конца, но его основным механизмом действия считают высвобождение кальция. Это стимулирует все фазы 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, то есть, вазоконстрикции.

Таким образом, ET-1 является главной изоформой в сердечно-сосудистой 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 [2].

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 происходит его деградация, (предполагают, что это происходит внутри лизосом).

Многочисленные опыты и исследования позволили идентифицировать эндотелины в таких тканях, как легкие, почки, мозг, периферические эндокринные ткани, плацента. Примечательно, что эндотелин-1, в отличие от эндотелина-2 и эндотелина-3, продуцируется эндотелиальными клетками и может обнаруживаться на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, мезангиоцитах, клетках Сертоли, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [2]. Эндотелин-2 присутствует в почках, кишечнике, миокарде, плаценте, матке, а эндотелин-3 считается относительно специфичным для головного мозга, где он образуется в наибольшем количестве [1]. Установлено, что ET-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, однако обладает свойством очень быстро образовываться под воздействием таких факторов, как адреналин, ангиотензин-II, вазопрессин, тромбин, цитокины и различные механические воздействия.

В физиологических концентрациях эндотелин действует на эндотелиальные рецепторы, тем самым вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию [4]. Таким образом, можно сделать вывод, что при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции, а именно сокращение и расслабление, вызываемые различными механизмами.

Последующие исследования также дали возможность доказать, что эндотелий вовсе не является пассивным барьером между кровью и тканями, а представляет собой активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний.

Самым распространенным из эндотелинов считается эндотелин-1. Именно он является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Кроме того, повышенный уровень эндотелина в плазме может наблюдаться при таких состояниях, как ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, а также после гемодиализа и эпизодов значительного подъема артериального давления [4].

Существуют основные активаторы синтеза эндотелина-1 в организме. К таким активаторам относятся гипоксия, ишемия, а также острый стресс [5]. Эти факторы будут способствовать активации транскрипции иРНК и синтезу предшественников эндотелина через механизмы, связанные с белками цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов [5]. В то же время катехоламины, ангиотензин II, липопротеины высокой плотности, факторы роста, тромбин, тромбоксан A₂, Ca²⁺-ионофор активируют внутриклеточные механизмы синтеза эндотелина-1 [6].

На активность эндотелинов в организме оказывают также ингибиторы. Такими ингибиторами синтеза эндотелина-1 и эндотелина-2 являются натрийуретические пептиды, а для синтеза эндотелина-3 – простагландин E₂, простаглицлин и оксид азота (NO).

Связывание ET-1 со специфическими рецепторами запускает ряд реакций, ответ на которые формируется непосредственно или в сопряжении с высвобождением “вторичных” вазоактивных субстанций, цитокининов и факторов роста [6]. В гладкой мускулатуре сосудов обнаружены два вида рецептора ET. Рецепторы эндотелинов типа A локализованы преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов. Этот вид рецепторов селективен к ET-1, опосредует вазоконстрикцию и гипертрофию

гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [7]. Тип В не имеет предпочтительности по отношению к изоформам ЕТ [7].

Существует 2 подтипа рецепторов: ЕТ В1 и В2.

Рецепторы типа В 1 находятся в эндотелиальных клетках сосудов, а рецепторы В 2 типа присутствуют в гладкой мускулатуре. При активации эндотелиальных рецепторов В типа происходит высвобождение из эндотелия вазорелаксирующих веществ, к которым относятся оксида азота, адренomedуллин, предсердного натрийуретического пептида и простаглицлина [8]. За счет рецепторов В типа будет осуществляться подавление апоптоза. Активация этого типа рецепторов также определяет возможность обратной регуляции процесса биосинтеза ЕТ-1 посредством подавления экспрессии эндотелин-превращающего фермента в клетках эндотелия [8].

Относительно недавно был выявлен еще один вид рецепторов-

ЕТ-С, и существует предположение, что его эффекты осуществляются именно через данный вид рецепторов [8].

Современные методы исследований конкретизировали тканевую локализацию подтипов рецепторов ЕТ. Было установлено, что рецепторы ЕТ типа А локализованы в гладкомышечных клетках венечных артерий, кардиомиоцитах, мозжечке, гладкомышечных клетках желудка и циркулярной пластинке мышечного слоя слепой кишки. Рецепторы ЕТ типа В присутствуют в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, дистальной части венечных сосудов, клетках юкстагломерулярного аппарата, продольной пластинке мышечного слоя подвздошной кишки [9].

Оба типа рецепторов экспрессируются в кардиомиоцитах [9].

На данный момент было проведено множество исследований, посвященных уровню эндотелина в периферической крови при сердечно-сосудистой патологии, в частности при инфаркте миокарда. Экспериментальным путем было доказано, что при острой ишемии миокарда повышается уровень эндотелина-1 в периферической крови, а его концентрация коррелирует с тяжестью патологического процесса [9]. При возникновении осложнений в результате инфаркта уровень эндотелина-1 в плазме сохраняется в высокой концентрации и в подострый период [9].

ЕТ-1 обладает отрицательным инотропным действием на миокард из-за увеличения постнагрузки и сужения коронарных артерий с ишемией миокарда и кардиодепрессией; он снижает также диастолическое заполнение желудочков сердца [7]. К тому же в пороговых и субпороговых концентрациях ЕТ-1 усиливает контрактильный ответ миокарда и сосудов на другие вазоконстрикторы, такие как норадреналин и серотонин [10].

Данные о концентрации ЕТ в плазме крови крайне противоречивы. Рядом авторов показано, что концентрация ЕТ-1 в крови крайне мала (не превышает 0,1-1,0 фмоль/мл) или он может совсем не определяться [10].

Наиболее высокий уровень ET отмечен при мультифокальном атеросклерозе, неспецифическом аортоартериите, облитерирующем тромбангите, т.е. при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия [3]. Рядом исследователей было установлено, что старение организма является одним из факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, при этом отмечено увеличение ET с возрастом [3]. Установлено, что уровень ET-1 и его предшественника повышается у больных с гипертонической болезнью 2-3 стадии [4]. Концентрация ET-1 в плазме крови наиболее высока у больных с артериальной гипертензией, сочетающейся с атеросклеротическим поражением артерий, а также у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторные ишемические атаки [5]. В начале 90-х годов нашего столетия Sakai S. et al. [2], Margulies K. et al. [2] в ходе экспериментальных исследований доказали повышение уровня ET плазмы на моделях сердечной недостаточности. В последующих работах была показана активация эндотелиновой системы у больных с тяжелой ХСН, маркером чего явилось повышение плазменного уровня ET и его предшественника (Big-ET) [2]. При этом не было отмечено статистически достоверной связи между уровнем ET-1 и Big-ET с этиологией сердечной недостаточности [6]. Следует подчеркнуть, что достоверное повышение ET и его предшественника у здоровых людей, пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ и начальными стадиями сердечной недостаточности выявлено не было [6]. Была показана положительная корреляция между ET-1 и его предшественником с функциональным классом (ФК) ХСН. Так, по данным Магдалиц Т. И. и соавт., ХСН характеризуется прогрессирующим увеличением содержания ET-1 в периферической крови, степень которого максимальна при IV ФК недостаточности кровообращения [7]. Аналогичные данные были получены и Wei C. et al., обследовавших 542 пациента с ХСН различных ФК [9]. В исследовании Карсанова Н. В. и соавт. показано, что при ХСН 1 ФК на фоне мерцательной аритмии содержание ET-1 повышается на 47%, при 2 ФК — на 82%, при 3 ФК — на 165%, при 4 ФК — на 288% относительно нормальных значений [7]. Быстрое повышение содержания ET-1 в коронарном русле приводит к изменению ритма сердца. Так, в экспериментальной работе Luster T. et al. Было показано, что экспрессия больших доз ET-1 приводит к возникновению желудочковой тахикардии, а ингибитор эндотелин-превращающего фермента фосфорамидона предотвращает нарушения сердечного ритма [3]. Таким образом, определение уровня эндотелина и его предшественника на сегодняшний день является надежным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска развития ХСН и ее прогноза [4].

Список литературы

1. Подзолков В.И., Удовиченко А.Е. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертензий // Тер. арх.– 1996.– № 5.– С. 81–84.
2. Гинтер Е.К. Медицинская генетика.– М.: Медицина, 1993.– 386 с.
3. Cannan C.K., Burnett J.L., Brandt R.R., Lerman A. Endothelin in pathophysiological concentrations mediates coronary vasoconstriction via the endothelin a receptor // Circulation.– 1995.– Vol. 92, № 11.– P. 3312–3317.
4. Grossman J.D., Morgan J.P. Cardiovascular effects of endothelin // New Physiol. Sci.– 1997.– Vol. 12.– P. 113–117.
5. Kaski J.C., Elliot P.M., Salomone O. et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms // Brit. Heart J.– 1995.– Vol. 74, № 6.– P. 620–624.
6. Lerman A., Holmes D.R., Bell M.R. et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans // Circulation.– 2003.– Vol. 92.– P. 2426–2431.
7. Levin E.R. Endothelins // New Engl. J. Med.– 1995.– Vol. 333, № 6.– P. 356–363.
8. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as target and mediator // Atherosclerosis.– 1995.– Vol. 188, (Suppl.).– P. 81–90.
9. Mathew V., Hasdai D., Lerman A. The role of endothelins in coronary atherosclerosis // Mayo Clin. Proceedings.– 1996.– Vol. 71, № 8.– P. 769–777.
10. Ridker P. M., Stampfer M.J. Assessment of genetic markers for coronary thrombosis: promise and precaution // Lancet.– 2000.– Vol. 353.– P. 687–688.