

612.067

## ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИНОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ.

Никифорова А.В.

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

Аннотация:

В обзоре рассмотрены вопросы, которые касаются функции эндотелинов и участие их в различных патологиях. Эндотелины являются регуляторами функционального состояния эндотелия сосудов. Эндотелин является главным вазоконстрикторным пептидом. Имеется основная форма эндотелина-эндотелин-1, а так же две изоформы-это эндотелин-2 и эндотелин-3. Изоформы эндотелинов состоят из 21 аминокислотного остатка, имеющие дисульфидные связи. Различные гены кодируют их синтез. Самым распространенным является эндотелин-1, он образуется в эндотелиальных клетках. Одним из наиболее важных регуляторов выработки эндотелина в эндотелиоцитах является трансформирующий фактор роста (TGF)  $\beta$ . Эндотелин-1 рассматривают, прежде всего, как маркер и предиктор тяжести, и исхода сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца в целом и инфаркта миокарда. Эндотелин-2 был обнаружен в почках, плаценте, миокарде, кишечнике, матке. Эндотелин-2 играют главную роль в развитии и нормальном функционировании легких, терморегуляции, гомеостазе энергии, помимо этого в диабетической кардиомиопатии, ухудшая течение заболевания, так же принимает, участвует в патофизиологических процессах сердечной недостаточности, онкологии и иммунологии. Эндотелин-3 находится в головном мозге, кишечнике, легких, почках. Эндотелин-3 имеет важное значение в поддержании водно-солевого гомеостаза. Эндотелин-3 участвует в формировании энтеральной нервной системы, участвует в регуляции пролиферации и выживания эпителиальных клеток, что большое значение это имеет для бокаловидных клеток.

Ключевые слова: Эндотелины, эндотелиальные клетки, Big-эндотелин, эндотелины-1, эндотелины-2, эндотелины-3, вазоконстрикторный эффект, сердечно-сосудистый, инфаркт.

THE FUNCTION OF ENDOTHELIN IN THE HUMAN BODY IS NORMAL AND IN PATHOLOGY.

Nikiforova A.V.

FSBEI HE "Chuvash State University. I.N. Ulyanova»

Annotation:

The review addresses issues that concern the function of endothelin and their participation in various pathologies. Endothelin is a regulator of the functional state of the vascular endothelium. Endothelin is the major vasoconstrictor peptide. There is a basic form of endothelin-endothelin-1, and the two isoforms are endothelin-2 and endothelin-3. Endothelin isoforms are composed of 21 amino acid residues having disulfide bonds. Different genes encode their synthesis. The most common is endothelin-1, it is formed in endothelial cells. One of the most important regulators of endothelin production in endotheliocytes is the transforming growth factor (TGF)  $\beta$ . Endothelin-1 is considered primarily as a marker and predictor of severity and outcome of cardiovascular diseases: ischemic heart disease in general and myocardial infarction. Endothelin-2 was found in the kidneys, placenta, myocardium, intestines, and uterus. Endothelin-2 plays a major role in the development and normal functioning of the lungs, thermoregulation, energy homeostasis, in addition to diabetic cardiomyopathy, which worsens the course of the disease, also takes part in the pathophysiological processes of heart failure, oncology and immunology. Endothelin-3 is found in the brain, intestines, lungs, and kidneys. Endothelin-3 is important in maintaining water-salt homeostasis.

Keywords: Endotheliny, endothelial cells, Big-endothelin, endothelin-1, endothelin-2, endothelin-3, vasoconstrictor effect, cardiovascular, heart attack.

Одними из биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия являются эндотелины. На данный момент эндотелин является наиболее значимым регулятором функционального состояния эндотелия сосудов. Ученые описали эндотелины,

как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, который участвует в взаимоотношениях крови и тканей в критический момент» [6]. Известно, что полипептид образуется эндотелиальными клетками в виде предшественника – препроэндотелина, который превращается в большой эндотелин (Big-эндотелин) путем отщепления олигопептидных фрагментов. Big-эндотелин включает в себя 39 аминокислотных остатков. Помимо основной формы эндотелина – эндотелина-1 (ЭТ-1) – имеются еще две изоформы (ЭТ-2 и ЭТ-3), которые отличаются особенностями аминокислотной последовательности в структуре соединения. ЭТ-1 представляет собой большой бициклический полипептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка с двумя внутримолекулярными дисульфидными связями. Каждый эндотелин в геноме человека представлен отдельным геном, который кодирует специфический предшественник зрелой изоформы. Также в гене есть специальные участки связывания различных субстратов, которые регулируют экспрессию эндотелинов. Эндотелин-1 является наиболее распространенным из семейства эндотелинов. Эндотелин-1 способен действовать как аутокринный и паракринный медиатор, благодаря этому его плазменная концентрация не может полностью отражать его специфику физиологического действия. Необходимо знать, что плазменная концентрация зависит не только от его продукции, а так же от почечного и рецепторзависимого клиренса и его ферментативного метаболизма. Однако определение плазменной концентрации эндотелина-1 является маркером эндотелиального синтеза. У пожилых мужчин афроамериканской расы уровень эндотелина-1 в плазме выше. Продолжительность жизни эндотелина-1 в плазме составляет не менее 2 минут из-за его эффективного удаления из крови легочным и почечным сосудистым ложе. Эндотелины разрушаются нейтральными эндопептидазами, которые расположены на проксимальных канальцев почек в везикулах щёточной каемки. Он так же является одним из самых мощным вазоконстриктором, который в 10 раз сильнее ангиотензина II и в 100 раз превышает эффект норадреналина. При определении аминокислотной последовательности выявлено, что данный белок имеет большое сходство с токсическим веществом яда пауков и некоторых видов змей [1]. В частности, пептид (сарафотоксин), полученный из яда змеи *Atractaspis engaddensis* имеет структурное и функциональное сходство с эндотелинами. Когда сарафотоксин попадает в кровоток жертвы, возникает коронарospазм, вплоть до остановки сердцебиения. Небольшие различия в химической структуре яда и эндотелина являются важными для пояснения специфики связывания с рецепторов эндотелинов с лигандами. Биологическое значение эндотелина-1 длиться на много дольше, чем его присутствие в среде (60 минут) вследствие почти необратимого связывания с клетками-мишенями с помощью рецепторов. Было установлено, что эндотелин-1 остается связанным с рецепторами до двух часов после эндоцитоза.

Наибольшая часть эндотелин-1 образуется в эндотелиальных клетках и, в отличие от других, может синтезироваться в нижележащих гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, эндометрии, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, гепатоцитах, клетках Сертоли, тканевых базофилах или тучных клетках, являющихся одноклеточными эндокринными железами и регулирующими гомеостаз на местном уровне [5]. Эндотелин-2 был обнаружен в почках, плаценте, миокарде, кишечнике, матке. Эндотелин-3 обнаружен в головном мозге, кишечнике, легких, почках.[13]. Эндотелин-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но под влиянием адреналина, тромбина, вазопрессина, ангиотензина-II, цитокинов и механического воздействия он быстро формируется. В течение пары минут происходит синтез предшественников эндотелина и активация транскрипции иРНК, а также превращение их в эндотелин-1 с дальнейшей секрецией. В то же время, ангиотензин-II, катехоламины, факторы роста, липопротеины высокой плотности, тромбин, тромбоксан А<sub>2</sub>, Ca<sup>2+</sup> – ионофор и фторболовый эфир активируют внутриклеточные механизмы синтеза эндотелина-1, минуя связь с рецепторами клеточной мембраны, из-за влияния на протеинкиназу С и высвобождению Ca<sup>2+</sup> из саркоплазматической сети [11]. Гипоксия при различных опухолях также приводит к синтезу эндотелина, что впоследствии приводит к прогрессированию заболевания. В норме концентрация эндотелина плазме крови человека равна 0,1–1 фмоль/мл или не обнаруживается. Именно концентрация эндотелина определяет какой эффект (расслабление или сокращение) будет реализован. При небольших концентрациях эндотелиновый аутокриннопаракринный метод действует на эндотелиальные клетки, высвобождая факторы релаксации, а повышенная концентрация паракринным способом активирует рецепторы на гладкомышечных клетках и происходит сосудистый спазм[3]. Одним из наиболее важных регуляторов выработки эндотелина в эндотелиоцитах является трансформирующий фактор роста (TGF) β, приводящий к увеличению выработки препроэндотелина. На данный момент известно, что увеличение силы и частоты сердечных сокращений (хроно- и инотропные эффекты) и вазоконстрикторный эффект, эндотелина-1, а также рост и дифференцировка тканей реализуются путем активации двух типов рецепторов – ЭТ-А и ЭТ-В. ЭТ-А имеет высокую аффинность к эндотелину-1 и эндотелину-2. У ЭТ-В нет преимущества, зато у него два подтипа – ЭТ-В1 и ЭТ-В2[10]. Примерно десять лет назад выделен еще один тип рецепторов эндотелина – ЭТ-С. Его роль и структура до конца не изучены. Однако предполагается, что именно через рецепторы ЭТ-С происходит действие эндотелина-3. Подтипы рецепторов по-разному расположены в сосудистой системе: ЭТ-А обнаруживаются в гладкомышечных клетках сосудов, в ткани мозга, кардиомиоцитах и в желудочно-кишечном тракте. ЭТ-В находятся в гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах, в венечных сосудах, в подвздошной

кишке и в клетках юктагломерулярного аппарата[2].Ещё не малую роль играет половая принадлежность. В ходе опытов учеными было доказано, что самцы имеют большую активацию ЭТ-А к эндотелину-1, а у самок наоборот наблюдалась активация ЭТ-В. Немало важную роль имеет значение диаметр сосудистого просвета. Например, ЭТ-А экспрессируются в сосудах с небольшим диаметром, а ЭТ-В преобладает в венечных артериях и сосудах легких. Большое количество эффектов зависит от разной локализацией рецепторов, связанных с функцией эндотелинов в норме и патологических состояний. В реальное время эндотелины существуют прямые и не прямые эффекты. К прямым эффектам включают воздействие на гладкие мышцы сосудов[15]. Когда они взаимодействуют происходит вазоконстрикция, активация метагенеза, пролиферация клеток, фиброз интимы с повышением жесткости сосудов. К не прямым эффектам включают высвобождение из эндотелия вазоактивных факторов (простациклина, оксида азота, натрийуретического пептида предсердий), что приводит к расслаблению сосудов. По мимо этого эндотелины влияют на секрецию гормонов гипофиза и надпочечников, уменьшают эффект вазопрессина в почках и увеличивают реакции сердца на симпатические раздражители, активируют тучные клетки и нейтрофилы, повышают сосудистую проницаемость[4]. Эндотелины участвуют в иммуномодулирующих эффектах из-за активации Т-лимфоцитов в вилочковой железе и усилению иммунного ответа. Следует отметить роль эндотелина-1 в качестве ингибитора апоптоза[12]. Научными опытами доказана важность эндотелина-1 в процессе развития тимуса и щитовидной железы. Принято считается, что при гиперплазии щитовидной железы повышается уровень эндотелина-1 в крови и остается повышенным в течение фазы йодидиндуцированной инволюции. Эндотелин-1 влияет на процесс остеогенеза. Доказано, что применение эндотелина-1 приводит к усилению остеогенеза. В научных экспериментах при моделировании глаукомы у крыс было выявлено, что измерение уровня эндотелина-1 позволяет определить тяжесть нарушения микроциркуляции глаза[5]. У людей с первичной открытоугольной глаукомой и ретинопатией уровень эндотелина-1 в слезной жидкости повышается в 2-3 раза. Важное место отведено эндотелину в заболеваниях кожи с гиперпигментацией. В материалах кожи людей с гиперпигментации отмечалось повышенная экспрессия эндотелина-1 и ЭТ-В. Синтезированный эндотелин-1 приводит к активации рецепторов типа В и стимулирует меланогенез[7]. Митогенные свойства эндотелина-1 были изучены на некоторых линиях раковых клеток человеческого организма, и было выявленное его участие в прогрессирование и развитие опухолей. Этот пептид играет важную роль при немелкоклеточном раке легких, его экспрессия была обнаружен в ста процентах клеточных линий. На сегодняшний день эндотелин-1 рассматривают, прежде всего, как маркер и предиктор тяжести, и исхода сердечно-сосудистых заболеваний:

ишемической болезни сердца в целом и инфаркта миокарда.[14]. Последствием нарушения метаболизма и сократительной функции миокарда изменяется сердечный ритм, который приводит к развитию фибрилляций. Принято считать, что эндотелин-1 причастен атеросклеротическому повреждению сосудов, сахарному диабету, к легочной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, послеродовым сосудистым осложнениям, поражению почек при гломерулонефрите. Эндотелин-1 является одним из мощных между соединений, которые повышают сопротивление сосудов в почках. Существует научные исследования, которые доказывают, что эндотелин-1 содействует разрушению суставного хряща. При изучении эндотелина-2 было выявлено, что увеличение его содержания можно наблюдать при овуляции[8]. Во время опыта на крысах при исследовании цикла овуляции ученые обнаружили повышенное содержание эндотелина-2, что по времени взаимосвязано с разрывом фолликула. Однако недостаточное количество эндотелина-2 ведет к нарушению процесса овуляции и желтое тело не образуется. Поэтому эндотелин-2 играет важную для роста и выживания постнатальных мышей. Он имеет большое значение в гомеостазе энергии, развитие и нормальном функционировании легких, терморегуляции, а также диабетической кардиомиопатии, усугубляя течение заболевания. При разработке новых методов лечения рассеянного склероза было обнаружено, что эндотелин-2 и ЭТ-В способствуют ремиелинизации клеток центральной нервной системы, что представляет собой более перспективный терапевтический подход для улучшения регенерации миелина[9]. Помимо этого, эндотелин-2 участвует в патофизиологических процессах сердечной недостаточности, онкологии и иммунологии. Эндотелин-3 имеет важен в поддержании водно-солевого гомеостаза. В небольших концентрациях он может ослаблять воспалительные ответы путем активации ЭТ-В2 и NO. Таким образом, в экспериментах на крысах, у которых наблюдался отек задних лап, вызванный различными провоспалительными веществами, было замечено, что при низких концентрациях эндотелин-3 ингибировал фактор активации тромбоцитов. ЭТ-В2 типа в свою очередь косвенно уменьшал воспалительный ответ. Также при раковых заболеваниях эндотелин-3 представляет собой новый кандидат опухолевого гена-супрессора, который ингибирует рост раковых клеток. Активация экспрессии эндотелина-2 и эндотелина-3 значительно уменьшает инвазию и миграцию раковых клеток в толстой кишки, инактивирует клетки опухолей молочных желёз, подавляет агрессию злокачественной меланомы. Употребление препаратов, содержащих эндотелин-3, имеет клиническое значение для предотвращения рецидива опухоли. Участие эндотелин-3 в развитие болезни Гиршпрунга, которая характеризуется аномалией развития толстой кишки, приводящей к нарушению иннервации кишечного фрагмента. Эндотелин-3 участвует в формировании энтеральной нервной системы, участвует в регуляции пролиферации и выживания

эпителиальных клеток, что большое значение это имеет для бокаловидных клеток. В случае артериальной гипертензии эндотелина-3 способствует легочной вазоконстрикции путем активации рецепторов ЭТ-В при низкой концентрации, и ЭТ-А – при высокой. Однако, его потенциальный патофизиологический вклад остается не столь изучен.

### Заключение

Таким образом, эндотелины играют важную функцию в организме человека. Они регулируют функциональное состояние эндотелия сосудов. Существует основная форма эндотелинов (эндотелин-1) и две изоформы (эндотелин-2, эндотелин-3). Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором и в несколько раз превышает эффект норадреналина. Научными опытами доказана роль эндотелина-1 в процессе развития тимуса и щитовидной железы. Сегодня эндотелин-1 рассматривают, как маркер и предиктор тяжести и исхода сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца в целом. Содержание эндотелина-2 увеличивается при овуляции. Эндотелин-2 играет одну из важных ролей в гомеостазе энергии, развитии и нормальном функционировании легких, терморегуляции, а также диабетической кардиомиопатии, ухудшая течение заболевания, и участвует в патофизиологических процессах сердечной недостаточности, онкологии и иммунологии. Эндотелин-3 участвует в поддержании водно-солевого гомеостаза. В небольших концентрациях он способен ослаблять воспалительные ответы. При онкологических заболеваниях эндотелин-3 является кандидатом опухолевого гена-супрессора, который подавляет рост раковых клеток. Помимо этого участвует в регуляции пролиферации и выживания эпителиальных клеток.

#### Список литературы:

1. Алексеенко Е.Ю. Дисфункция эндотелия у больных остеоартрозом // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 8 (122). – С. 16-19.
2. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндоваскулярных патологий // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 32-39.
3. Мордовин В.Ф. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 31-33.
4. Павленко Т.А. Содержание эндотелина в слезной жидкости больных глаукомой и пролиферативной диабетической ретинопатией / Т.А. Павленко, Н.Б. Чеснокова // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129, № 4. – С. 20-23.
5. Сравнительный анализ нейроэндокринных клеток кожи и слизистой оболочки околоносовых пазух в норме и при полипозных риносинуситах Ефремова О.А., Гурьянова Е.А., Любовцева Л.А., Леонова Л.К. Морфологические ведомости. 2011. № 3. С. 27-31.
6. Шурыгин М.Г. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1281-1287.
7. Шурыгин М.Г. Экспрессия эндотелина при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробластического и вазоэндотелиального факторов роста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 1 (89). – С. 125-129.
8. An X.J. Silencing endothelin-3 expression attenuates the malignant behaviors of human melanoma cells by regulating SPARC levels // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 581-586.
9. Arai H. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor // Nature. – 1990. – Vol. 348. – P. 730.
10. Boffa G.M. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor alpha and cardiac troponins in heart failure patients // Ital. Heart J. – 2005. – Vol. 6. – P. 125-132.
11. Bridges P.J. Production and binding of E-2 in the rat ovary: endothelin receptor A - mediated contraction // Reprod Fertil Dev. – 2010. – Vol. 22, № 5. – P. 780-787.
12. Castañares C. Signaling by ALK5 mediates TGF- $\beta$ -induced ET-1 expression in endothelial cells // J Cell Sci. – 2007. – Vol. 120. – P. 1256-1266.
13. Chang I. Endothelin-2 deficiency causes growth retardation, hypothermia, and emphysema in mice // J Clin Invest. – 2013. – Vol. 123, № 6. – P. 2643-2653.

14. Colin I.M. Expression of the endothelin-1 gene in the rat thyroid gland and changes in its peptide and mRNA levels in goiter formation and iodide-induced involution // J Endocrinol. – 1994. – Vol. 143, № 1. – P. 65-74.

15. Davenport A.P. Endothelin // Pharmacol Rev. – 2016. – Vol. 68, № 2. – P. 357-418.