

ЭНДОТЕЛИНЫ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**¹Дремина Н.Н., ^{1,2}Шурыгин М.Г., ^{1,2}Шурыгина И.А.**¹*ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»,
Иркутск, e-mail: irinashurygina@gmail.com;*²*ФГБУН «Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»,
Иркутск, e-mail: mshurygin@gmail.com*

Проведен анализ данных о роли и функции эндотелинов – биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия в норме и патологии. Охарактеризованы предшественники данного белка, его изоформы (эндотелины-1, -2 и -3), а также типы рецепторов к эндотелинам. Описано влияние эндотелинов на функциональное состояние эндотелия сосудов при нормальном развитии и при патологических процессах. Охарактеризована органная специфичность изоформ эндотелинов. Показано, что эндотелин-1 является маркером и предиктором тяжести течения и исхода сердечно-сосудистых заболеваний, а эндотелин-3 имеет огромное значение в поддержании водно-солевого гомеостаза. Обсуждены прямые (воздействие на гладкие мышцы сосудов) и опосредованные эффекты эндотелинов (высвобождение из эндотелия вазоактивных факторов – оксида азота, простаглицлина и натрийуретического пептида предсердий).

Ключевые слова: Эндотелин, изоформы, функциональная активность

ENDOTHELINS UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS**¹Dremina N.N., ^{1,2}Shurygin M.G., ^{1,2}Shurygina I.A.**¹*Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, e-mail: irinashurygina@gmail.com;*²*Irkutsk Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Irkutsk,
e-mail: mshurygin@gmail.com*

We analyzed the role and functions of endothelins – biologically active bicyclic broad-spectrum polypeptides under normal and pathological conditions. The characteristics is given to the precursors of this protein, to its isoform (endothelin-1, -2 and -3), and to the types of endothelin receptors. The report describes organ specificity of endothelin isoforms and explains how endothelins influence upon functional state of healthy vessels and vessels in pathology. It has been shown, that endothelin-1 is a marker and predictor of severe course and outcome of cardiovascular disorders, whereas endothelin-3 is of great significance in sustaining salt and water homeostasis. The article also discusses direct (impact on the plain muscles of vessels) and indirect (releasing vasoactive factors) effects of endothelins.

Keywords: endothelin, isoform, functional activity

Эндотелин относится к числу биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия. На сегодняшний день эндотелин является одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов [6]. Впервые о роли эндотелиальных клеток, как регулятора сосудистого тонуса, написали ученые в 1980 году [15]. Исследователи охарактеризовали эндотелиоциты, как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, способствующий взаимосвязи крови и тканей в критический момент». Информация о самом эндотелине, как о факторе с вазомоторной активностью, появилась в 1985 году, когда группа ученых во главе с Nickey изучали культивированные эндотелиальные клетки крупного рогатого скота (эндотелиоциты аорты быка) [17]. В течение последующих лет присоединившимся к исследованию ученым удалось очистить данный фактор и определить аминокислотную последовательность пептида, который

состоял из 21 аминокислотного остатка с четырьмя цистеиновыми мостиками в виде дисульфидных связей и молекулярной массой 2492 дальтона. Выделенный фактор ученые назвали – эндотелин и в 1988 году появилась работа о пептиде, который вырабатывается эндотелиальными клетками и обладает мощным сосудосуживающим действием [44]. Вслед за столь важным открытием в научном мире последовали многочисленные экспериментальные исследования с использованием эндотелина. Однако с появлением результатов исследований выяснилось, что принцип действия данного пептида не так прост, как показалось с первого взгляда.

Спустя год при интенсивных исследованиях были открыты три изоформы эндотелина: эндотелина-1, эндотелин-2 и -3 [45]. Выяснилось, что все изоформы состоят из 21 аминокислотных остатков, и синтез всех трех изоформ кодируется тремя разными генами, которые присутствуют только у по-

звоночных, что позволяет ученым отследить эволюцию эндотелинов [14]. При этом, эндотелин-2 имеет очень близкую гомологию с эндотелином-1 и отличается по структуре всего двумя аминокислотными остатками.

Известно, что полипептид вырабатывается эндотелиальными клетками в виде предшественника – препроэндотелина, преобразующегося в большой эндотелин (Big-эндотелин) путем отщепления олигопептидных фрагментов [35]. Big-эндотелин состоит из 39 аминокислотных остатков. При участии эндотелинпревращающего фермента (ЭПФ), находящегося внутри и на поверхности эндотелия, образуется эндотелин-1 [21]. При этом вазомоторная активность эндотелина-1 увеличивается в 140 раз, а период полураспада сокращается. Период полураспада эндотелина-1 от 40 секунд до 4-7 минут [9] и большая часть эндотелина (80%) инактивируется при прохождении через сосуды легких.

Эндотелин-1 является самым распространенным из семейства эндотелинов, а также самым мощным вазоконстриктором, который в 10 раз сильнее ангиотензина II и в 100 раз превышает эффект норадреналина [37]. При определении аминокислотной последовательности установлено, что данный белок имеет колоссальное сходство с токсическим компонентом яда пауков и некоторых видов змей [23; 45]. В частности, пептид (сарафотоксин), полученный из яда змеи *Atractaspis engaddensis* имеет структурное и функциональное сходство с эндотелинами. При попадании сарафотоксина в кровь жертвы возникает коронарospазм, вплоть до остановки сердца. Однако, незначительные различия в химической структуре яда и эндотелина являются существенными для объяснения специфики связывания лигандов с рецепторами эндотелинов [34].

Большая часть эндотелин-1 образуется в эндотелиальных клетках и, в отличие от других эндотелинов, может синтезироваться в подлежащих гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, мезангиоцитах, клетках Сертоли, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [3]. Эндотелин-2 обнаружен в почках, кишечнике, миокарде, плаценте, матке. А эндотелин-3 находится в головном мозге, кишечнике, почках и легких [28]. Эндотелин-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, однако быстро образуется под влиянием адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механического воздействия [42]. За несколько минут происходит активация транскрипции

иРНК и синтез предшественников эндотелина, а также превращение их в эндотелин-1 с последующей секрецией. В то же время катехоламины, ангиотензин II, липопротеины высокой плотности, ростовые факторы, тромбин, тромбоксан A_2 , Ca^{2+} – ионофор и форболовый эфир активируют внутриклеточные механизмы синтеза эндотелина-1, минуя взаимосвязь с рецепторами клеточной мембраны, благодаря влиянию на протеинкиназу C и высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматической сети [31]. Гипоксия при некоторых опухолях также ведет к выработке эндотелина, что в свою очередь приводит к прогрессированию заболевания [36].

Концентрация эндотелина-1 в плазме крови человека в норме 0,1–1 фмоль/мл или не выявляется. Именно уровень концентрации определяет какой эффект (расслабление или сокращение) будет реализован. При невысоких концентрациях эндотелин аутокринно-паракринным способом действует на эндотелиальные клетки, высвобождая факторы релаксации, а повышение концентрации паракринным способом активирует рецепторы на гладкомышечных клетках и наблюдается сосудистый спазм [40]. Одним из наиболее значимых регуляторов выработки эндотелина в эндотелиоцитах является трансформирующий фактор роста (TGF) β , который приводит к увеличению выработки препроэндотелина [11].

В настоящее время известно, что вазоконстрикторный эффект, увеличение частоты и силы сердечных сокращений (хроно- и инотропные эффекты) эндотелина-1, а также потенцирование им роста и дифференцировки тканей реализуются путем активации двух типов рецепторов – ЭТ-А и ЭТ-В [8; 5]. ЭТ-А обладает высокой аффинностью к эндотелину-1 и эндотелину-2. У ЭТ-В нет предпочтительности, зато он имеет два подтипа – ЭТ-В₁ и ЭТ-В₂ [2]. Около десяти лет назад выделен еще один тип рецепторов эндотелина – ЭТ-С. Его структура и роль до конца не изучены. Но предполагается, что действие эндотелина-3 происходит именно через рецепторы ЭТ-С [38].

Подтипы рецепторов по-разному локализованы в сосудистой системе: ЭТ-А обнаруживаются в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, в ткани мозга и в желудочно-кишечном тракте; ЭТ-В находится в гладкомышечных клетках, в венечных сосудах, кардиомиоцитах, клетках юкстагломерулярного аппарата и в подвздошной кишке [30]. Немаловажную роль играет и половая принадлежность. Доказано, что самцы имеют большую активацию

ЭТ-А к эндотелину-1, а у самок отмечалась активация ЭТ-В. Также имеет значение диаметр сосудистого просвета. В сосудах с небольшим диаметром экспрессируются ЭТ-А, а в венечных артериях и сосудах легких преобладают ЭТ-В. Различная локализация рецепторов позволяет объяснить большое количество эффектов, связанных с функцией эндотелинов в норме и патологии.

На сегодняшний день существуют прямые и не прямые эффекты эндотелинов. К прямым эффектам относится воздействие на гладкие мышцы сосудов. При их взаимосвязи происходит вазоконстрикция, активация митогенеза, пролиферация клеток и фиброз интимы с повышением жесткости сосудов [22]. К опосредованным – высвобождение из эндотелия вазоактивных факторов (оксида азота, простаглицлина и натрийуретического пептида предсердий), приводящих к релаксации сосудов [20]. Кроме этого эндотелины влияют на секрецию гормонов гипофиза и надпочечников, подавляют эффекты вазопрессина в почках, а также увеличивают реакции сердца на симпатические стимулы, повышают сосудистую проницаемость, активируют нейтрофилы и тучные клетки. Эндотелины причастны к иммуномодулирующим эффектам, активируя Т-лимфоциты в вилочковой железе и усиливая иммунный ответ. Следует отметить о роли эндотелина-1 в качестве ингибитора апоптоза. В клетках эндотелия из аорты крысы с апоптозом, под воздействием эндотелина-1 выживаемость эндотелиоцитов повышалась [33].

Экспериментально доказана значимость эндотелина-1 в процессе развития тимуса и щитовидной железы [25]. Считается, что уровень эндотелина-1 в крови повышается при гиперплазии щитовидной железы и остается повышенным в течение фазы йодид-индуцированной инволюции [13]. Также эндотелин влияет на процесс остеогенеза. Доказано, что применение эндотелина-1 приводит к усилению остеогенеза [43].

В экспериментальных работах при моделировании глаукомы у крыс выяснилось, что измерение уровня эндотелина-1 позволяет определить тяжесть нарушения микроциркуляции глаза. А у людей с первичной открытоугольной глаукомой и ретинопатией уровень эндотелина-1 в слезной жидкости увеличивался в 2-3 раза [4].

Значимое место отведено эндотелину в заболеваниях кожи с гиперпигментацией [29]. В образцах кожи людей отмечалась повышенная экспрессия эндотелина-1 и ЭТ-В. Синтезированный эндотелин-1 активирует рецепторы типа В и стимулирует меланогенез.

Сегодня эндотелин-1 рассматривают, прежде всего, как маркер и предиктор тяжести и исхода сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца в целом [30]. Следствием нарушений метаболизма и сократительной функции миокарда становятся изменения сердечного ритма, приводящие к развитию фибрилляций [16]. Считается, что эндотелин-1 причастен к легочной гипертензии, атеросклеротическому повреждению сосудов, послеродовым сосудистым осложнениям, поражению почек при гломерулонефрите, ишемическим повреждениям мозга, сахарному диабету [2; 19]. Существует исследование, доказывающее, что эндотелин-1 способствует разрушению суставного хряща [1]. При исследовании пациентов с остеоартрозом концентрация в сыворотке крови коррелировала с развитием и прогрессированием заболевания.

При изучении эндотелина-2 выяснилось, что увеличение его содержания наблюдается при овуляции. В эксперименте на крысах при исследовании цикла овуляции ученые зафиксировали повышение экспрессии эндотелина-2, что по времени коррелировало с разрывом фолликула [24]. В то время, как недостаточное количество эндотелина-2 ведет к нарушению процесса овуляции и желтое тело не образуется [10]. Наряду с этим эндотелин-2 имеет решающее значение для роста и выживания постнатальных мышей, играет важную роль в гомеостазе энергии, терморегуляции, развитии и нормальном функционировании легких [12], а также диабетической кардиомиопатии, усугубляя течение заболевания [26].

Разрабатывая новые методы лечения рассеянного склероза выяснилось, что эндотелин-2 и ЭТ-В способствуют ремиелинизации клеток центральной нервной системы, что представляет собой многообещающий терапевтический подход для улучшения регенерации миелина [46]. Кроме того, эндотелин-2 участвует в патофизиологических процессах сердечной недостаточности, иммунологии и онкологии [27].

Эндотелин-3 имеет огромное значение в поддержании водно-солевого гомеостаза [18]. В малых концентрациях он способен ослаблять воспалительные ответы посредством активации ЭТ-В2 и NO. Так, в эксперименте на крысах с отеком задних лап, вызванным различными провоспалительными веществами, показано, что при низких концентрациях эндотелин-3 ингибировал фактор активации тромбоцитов, через ЭТ-В2 типа, что в свою очередь опосредованно снижало воспалительный

ответ. А при онкологических заболеваниях эндотелин-3 является новым кандидатом опухолевого гена-супрессора, подавляющего рост раковых клеток. Активация экспрессии эндотелина-2 и эндотелина-3 значительно снижает миграцию и инвазию клеток рака толстой кишки, подавляет агрессию злокачественной меланомы [7], инактивирует клетки опухолей молочных желез [41], а применение препаратов с эндотелином-3 имеет клиническое значение для профилактики рецидива опухоли. Вовлечен эндотелин-3 в развитие болезни Гиршпрунга, характеризующейся аномалией развития толстой кишки, приводящей к нарушению иннервации кишечного фрагмента [32]. Эндотелин-3 влияет на формирование энтеральной нервной системы, участвует в регуляции пролиферации и выживания эпителиальных клеток, особенно это касается бокаловидных клеток. А при 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 неопределенным. Подобное многообразие функций эндотелина, а также недостаточная изученность данного пептида позволяет считать исследование актуальным.

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 эндovasкулярных патологий // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 32-39.
3. Мордовин В.Ф. Динамика показателей эндотелий-зависимой 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. Шурыгин М.Г. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1281-1287.
6. 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.
7. 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.
8. Arai H. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor // Nature. – 1990. – Vol. 348. – P. 730.
9. 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.
10. 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.
11. Castañares C. Signaling by ALK5 mediates TGF- β -induced ET-1 expression in endothelial cells // J Cell Sci. – 2007. – Vol. 120. – P. 1256-1266.
12. Chang I. Endothelin-2 deficiency causes growth retardation, hypothermia, and emphysema in mice // J Clin Invest. – 2013. – Vol. 123, № 6. – P. 2643-2653.
13. 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.
14. Davenport A.P. Endothelin // Pharmacol Rev. – 2016. – Vol. 68, № 2. – P. 357-418.
15. Furchgott R.F. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J. V. Zawadzki // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373-376.
16. Garjani A. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats // J Cardiovasc Pharmacol. – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 634-642.
17. Hickey K.A. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells // Am J Physiol. – 1985. – Vol. 248. – P. 550.
18. Hiyama T.Y. Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na(x), the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake // Cell Metab. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 507-519.
19. Humbert M. Treatment of pulmonary arterial hypertension / M. Humbert, O. Sitbon, G. Simonneau // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 351. – P. 1425-1436.
20. Ikeda U. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells // Hypertension. – 1997. – Vol. 29, № 1. – P. 65-69.
21. Inoue A. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86. – P. 2863.
22. Kanaide H. The effects of endothelin on vascular tone // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1995. – Vol. 28, № 1. – P. 7-17.
23. Kloog Y. Sarafotoxin, a novel vasoconstrictor peptide: phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain // Science. – 1988. – Vol. 242. – P. 268-270.
24. Ko C. Endothelin-2 in ovarian follicle rupture // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147. – P. 1770-1779.
25. Kurihara Y. Impaired development of the thyroid and thymus in E-1 knockout mice // Journal of cardiovascular pharmacology. – 1995. – Vol. 26, № 3. – P. 13-16.
26. Liefeldt L. Effects of transgenic endothelin-2 overexpression on diabetic cardiomyopathy in rats // Eur J Clin Invest. – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 203-2010.
27. Ling L., Maguire J.J., Davenport A.P. Endothelin-2, the forgotten isoform: emerging role in the cardiovascular system, ovarian development, immunology and cancer // Br J Pharmacol. – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 283-95.
28. Matsumoto H. Abundance of endothelin-3 in rat intestine, pituitary gland and brain // Biochem Biophys Res Commun. – 1989. – Vol. 164, № 1. – P. 74-80.
29. Murase D. Cooperation of endothelin-1 signaling with melanosomes plays a role in developing and/or maintaining human skin hyperpigmentation // Biol Open. – 2015. – Vol. 4, № 10. – P. 1213-1221.
30. Rivera M. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients // Rev. Esp. Cardiology. – 2005. – Vol. 158. – P. 241-243.
31. Rothermund L. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in rennin-dependent hypertension via

- sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1582-1588.
32. Sánchez-Mejías A. New roles of EDNRB and EDN3 in the pathogenesis of Hirschsprung disease // *Genet Med*. – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 39-43.
33. Shichiri M. Endothelin-1 is a potent survival factor for c-Myc-dependent apoptosis // *Mol. Endocrin.* – 1998. – Vol. 12, № 2. – P. 172-180.
34. Sokolovsky M. Endothelins and sarafotoxins: receptor heterogeneity // *Intern. J. Biochem.* – 1994. – Vol. 26, № 3. – P. 335-340.
35. Spinar J. Big endothelin, chronic heart failure // *Vnitr. Lek.* – 2002. – Vol. 48. – P. 3-7.
36. Spinella F. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor // *Carcinogenesis*. – 2014. – Vol. 35. – P. 840-848.
37. Stewart D.J. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? // *Annals of internal medicine*. – 1991. – V. 114. – P. 464-469.
38. Tanowitz H.B. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease // *Infect Immun.* – 2005. – Vol. 73. – P. 2496-2503.
39. Tonnessen T. Increased in vivo expression and production of endothelin-1 by porcine cardiomyocytes subjected to ischemia // *Circulation research*. – 1995. – Vol. 76. – P. 767-772.
40. Vatter H. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 102. – P. 1101-1107.
41. Wiesmann F. Frequent loss of endothelin-3 expression due to epigenetic inactivation in human breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 34.
42. Willey K.E. Nitric oxide-medulation of the E-1 signaling pathway in cardiovascular system / K.E. Willey, A.P. Davenport // *Brit. J. Pharmacology*. – 2001. – Vol. 132. – P. 213-220.
43. Yachoui R. Role of Endothelin-1 in a Syndrome of Myelofibrosis and Osteosclerosis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 11. – P. 3971-3974.
44. Yanagasawa M. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature*. – 1988. – Vol. 332, № 6163. – P. 411-415.
45. Yanagisawa M. Molecular biology and biochemistry of the endothelins / M. Yanagisawa, T. Masaki // *Trends Pharmacol Sci.* – 1989. – Vol. 10, № 9. – P. 374-378.
46. Yuen T.J. Identification of endothelin 2 as an inflammatory factor that promotes central nervous system remyelination // *Brain*. – 2013. – Vol. 136, № 4. – P. 1035-1047.