

УДК 616.127-005.8:577.171.52:57.083/.086

**ЗНАЧЕНИЕ ПОВЫШЕНИЯ ПРОДУКЦИИ ЭНДОТЕЛИНА
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА****Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н.,
Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М.***ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»,
Иркутск, e-mail: mshurygin@gmail.com;**ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии»,
Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru*

Эндотелин является мультифункциональным пептидом (паракринным фактором), обладающим митогенным и стимулирующим метаболические процессы в клетках свойствами. Эндотелин и его основные рецепторы (А и В) в клетках представляют собой так называемую эндотелиновую ось, играющую существенную роль в регуляции процессов ремоделирования органов и тканей при широком спектре патологических процессов. В последнее время установлено, что изменения уровня эндотелина в миокарде при гипоксических состояниях может играть критическую роль в пролиферации и дифференцировке неонатальных кардиомиоцитов, их гипертрофическом ответе. В настоящем обзоре проанализировано значение изменения уровня эндотелина в миокарде в постинфарктный период, в том числе при изменении уровня такого ростового фактора, как вазоэндотелиальный фактор роста. Установленное в наших исследованиях изменение динамики выработки эндотелина в ответ на введение факторов роста свидетельствует о сдвиге и повышении экспрессии этого регулятора на более ранние этапы репарации миокарда после его ишемического повреждения. Это можно объяснить, с одной стороны, большей сохранностью клеток в зоне ишемического повреждения при высоких концентрациях ростовых факторов, способностью их к ответу на стимуляцию в условиях гипоксии, а с другой стороны – повышением готовности генного аппарата клеток к ответу на стимулы, активирующие транскрипцию генов в ответ на внеклеточные сигналы.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, репаративная регенерация, эндотелин, иммуногистохимия**SIGNIFICANCE OF THE INCREASED PRODUCTION OF ENDOTHELIN
IN MYOCARDIAL INFARCTION****Shurygin M.G., Shurygina I.A., Kanya O.V., Dremina N.N.,
Lushnikova E.L., Nepomnjashhih L.M.***Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, e-mail: mshurygin@gmail.com;
Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru*

Endothelin is a multifunctional peptide (paracrine factor) with mitogenic effect, it also may stimulate some metabolic processes in cells. Endothelin and its main receptors (A and B) in the cells represent the so-called endothelin axis playing an important role in the regulation of organ and tissue remodeling in a wide range of pathological processes. Recently it was found that changes in endothelin levels in the myocardium under hypoxic conditions may play a critical role in the proliferation and differentiation of neonatal cardiomyocytes and in their hypertrophic response. In this review we analyzed the significance of changes in the level of endothelin in myocardium during postinfarction period, including the changes in the level of such growth factor as vascular endothelial growth factor. We found in our studies the changes of endothelin production in response to changes in level of vascular endothelial growth factors that indicates a shift and increase expression of this regulator on the earlier stages of reparation after myocardial ischemic injury. This can be explained, on the one hand, by greater preservation of cells in the area of ischemic damage at high concentrations of growth factors, their ability to response to stimulation in hypoxic conditions, and on the other hand – the increasing responsiveness of genetic apparatus of cells to stimuli that activate the transcription of genes in response to extracellular signals.

Keywords: myocardial infarction, reparative regeneration, endothelin, immunohistochemistry

В последние годы большое внимание уделяется регуляторным факторам в патофизиологии и саногенезе патологических состояний. С этой точки зрения, одним из фокусов пристального внимания являются факторы, экспрессируемые эндотелием. При этом регулируемую роль эндотелия невозможно переоценить из-за его присутствия во всех без исключения органах, на структурное и функциональное состояние которых он оказывает значимое воздействие. Эндотелиоциты обладают паракринными свойствами, секретируемые ими био-

логически активные пептиды и химические соединения регулируют активность различных клеток и оказывают определяющее влияние на состояние кровотока в сосудах. Наиболее важными из них являются оксид азота NO и эндотелины.

Эндотелины – группа биологически активных пептидов широкого спектра действия, являющихся одним из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия. Впервые эндотелин был идентифицирован в 1988 г. в культуре эндотелиальных клеток аорты свиньи и рассматри-

вался как эндотелиевый фактор с высокой вазомоторной активностью [21, 22, 39].

Эндотелий сосудов секретирует проэндотелин (Big-эндотелин), который, благодаря эндотелинпревращающему ферменту, находящемуся внутри и на поверхности эндотелия, преобразуется в три эндотелиновых изоформы: эндотелин-1, эндотелин-2 и эндотелин-3 [34, 40], при этом вазомоторная активность эндотелина повышается в 140 раз.

Эффекты эндотелина зависят от взаимодействующего с ним рецептора и особенностей их локализации. Рецепторы типа ET_A (А-рецепторы) расположены на мембранах гладкомышечных клеток сосудов, и их взаимодействие с лигандом вызывает развитие сокращений клеток, приводя в итоге к выраженному спазму сосудов [28]. В противоположность этому рецепторы типа ET_B (В-рецепторы) расположены на эндотелиоцитах, и их активация стимулирует повышение активности NO-синтазы. Таким образом, при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), вызываемые различными механизмами.

Эндотелины и их рецепторы идентифицированы во многих тканях. Установлено, что эндотелин-1 продуцируется эндотелиальными клетками и может синтезироваться подлежащими гладкомышечными клетками, нейронами, астроцитами, клетками эндометрия, гепатоцитами, мезангиоцитами, клетками Сертоли, тканевыми базофилами, меланоцитами и др. [2, 26]. 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].

Самым распространенным из эндотелинов является эндотелин-1. Именно его признают одним из маркеров коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Кроме того, высокий уровень эндотелина-1 в плазме крови наблюдается при таких состояниях, как ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, гипертрофия миокарда, а также после гемодиализа и эпизодов значительно подъема артериального давления [5, 14, 15, 17, 31].

Действие эндотелина-1 связывают с развитием гипертрофического фенотипа кардиомиоцитов и нарушением упорядоченности миофибрилл в них при гипертрофической кардиомиопатии [35]. Показано, что у крыс

SHR (характеризующихся ранним развитием гипертрофии сердца) действие эндотелина-1 на кардиомиоциты, обуславливающее увеличение площади поверхности клеток, плотности внутриклеточного актина и синтеза белков, опосредовано через фосфорилирование внеклеточной сигнал-регулируемой киназы $1/2$ (ERK1/2) [41].

Установлено, что эндотелин-1 индуцирует в разных органах и тканях провоспалительные процессы, способствуя усилению выработки супероксид аниона и секреции цитокинов [27]. Показано также, что эндотелин-1 вовлекается в активацию таких транскрипционных факторов, как NF- κ B, влияет на усиление синтеза фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов 1 и 6. Внутривенное введение блокатора А-рецептора эндотелина сопровождается повышением антиоксидантных свойств плазмы крови, снижением процессов перекисного окисления липидов и уменьшением артериального давления. Применение блокаторов эндотелиновых рецепторов А и В (таких как босентан, ситаксентан или BQ788) оказывало также выраженный кардиопротективный эффект у мышей с доксо-рубициновой кардиомиопатией [33].

Эндотелин-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, а быстро образуется под воздействием таких факторов, как гипоксия, ишемия, острый стресс [38]. Эти факторы активируют транскрипцию иРНК и синтез предшественников эндотелина через механизмы, связанные с белками цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов [6]. В то же время, катехоламины, ангиотензин II, липопротеины высокой плотности, факторы роста, тромбин, тромбоксан A_2 , Ca^{2+} -ионофор активируют внутриклеточные механизмы синтеза эндотелина-1 [32]. К ингибиторам синтеза эндотелина-1 и эндотелина-2 относят натрийуретические пептиды, а синтеза эндотелина-3 – простагландин E_2 , простациклин и оксид азота (NO).

В ряде работ освещаются множественные механизмы взаимодействия эндотелиоцитов с клеточным и матриксным окружением в сердечной мышце [20, 24]. При этом эндотелиоциты, как правило, являются зависимым звеном во множественной межклеточной стимуляции. Эндотелин-1 способствует усилению экспрессии адгезивных молекул на эндотелиальных клетках сосудов и стимулирует таким образом агрегацию нейтрофилов, что, в свою очередь, способствует развитию воспалительных процессов и эндотелиальной дисфункции [27].

Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, является важным патогенетическим звеном в развитии многих сердеч-

но-сосудистых заболеваний, в частности, атеросклероза. Усиление экспрессии эндотелина-1 выявлено как в клинических исследованиях атеросклероза, так и в его экспериментальных моделях [12], причем уровень эндотелина-1 в крови коррелирует с тяжестью патологического процесса. Установлено также повышение экспрессии эндотелина-1 в гладкомышечных клетках из коронарных артерий с атеросклеротическими повреждениями по сравнению с таковыми из артерий без атеросклеротических бляшек [19]. При этом эндотелин-1 ассоциирован преимущественно с самими атеросклеротическими бляшками, особенно с теми их участками, в которых высоко содержание моноцитов/макрофагов [16].

Эндотелин-1 играет важную роль в развитии кардиофиброза при различных патологических состояниях, например, при таких как гипертензия или диабет, а также при старении [37]. Экспрессия эндотелина-1 заметно возрастает в фибробластах, полученных из сердца мышей и прошедших 30 пассажей при культивировании (по сравнению с фибробластами после 3 пассажей). Усиление экспрессии эндотелина-1 было выявлено также в сердцах стареющих мышей (в возрасте 130 нед) и в срезах сердец людей в возрасте 70 лет. Усиление экспрессии эндотелина-1 во всех этих случаях сопровождалось повышением экспрессии фибронектина и коллагена. Ингибирование эндотелина-1 с помощью siRNA или ингибиторов эндотелин-конвертирующего фермента в фибробластах, прошедших 30 пассажей, приводило к заметной супрессии фибропластических процессов.

В миокарде экспериментальных животных с возрастом выявлено усиление экспрессии эндотелина-1, индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и фактора некроза опухолей- α при снижении экспрессии эндотелиновых B-рецепторов и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [18]. Отмеченные возрастные изменения в экспрессии NO-синтаз и субтипов эндотелиновых рецепторов могут быть купированы при снижении калорийности употребляемой пищи.

Достаточно много работ посвящено изменению уровня эндотелина в периферической крови при сердечно-сосудистой патологии, в частности, при инфаркте миокарда. Установлено, что при острой ишемии миокарда повышается уровень эндотелина-1 в периферической крови, а его концентрация коррелирует с тяжестью патологического процесса [5]. При осложненном течении инфаркта миокарда уровень эндотелина-1 в плазме сохраняется в высокой концентрации и в подострый период [13].

Более того, рядом исследований показано, что длительное повышение уровня эндотелина-1 при инфаркте миокарда выступает в качестве неблагоприятного прогностического фактора в плане развития осложнений и прогрессирования сердечной недостаточности [23], что приводит к рекомендациям назначения больным инфарктом миокарда блокаторов эндотелиновых рецепторов [11, 30].

В то же время в ряде работ поднимается вопрос о неоднозначности действия эндотелина на процессы, вызванные острым ишемическим повреждением, — расширением зоны инфаркта и усилением аритмогенеза в ранние сроки, но ускорением репарации зоны инфаркта в последующем [25]. При этом исследование системного уровня эндотелина не вполне отражает особенности его тканевого распределения [9, 36]. В динамике развития инфаркта миокарда продемонстрировано различие экспрессии генов эндотелина в разных участках сердца [29]. Кроме того, при изменении концентрации разных ростовых факторов в очаге поражения и вблизи него в постинфарктный период возможно изменение параметров цитолиза, сдвиг фаз воспаления и репаративных процессов [7, 8, 10].

Нами проведено исследование динамики экспрессии эндотелинов в сердечной мышце при развитии инфаркта миокарда и на стадиях его репарации. Изучены образцы миокарда, полученные от 29 пациентов (из них 18 мужчин), умерших в различные сроки трансмурального инфаркта. В 50% случаев возраст умерших был старше 65 лет (средний возраст составил 63,7 года).

Все случаи инфаркта миокарда были распределены в зависимости от давности на основании гистологических критериев: некроз кардиомиоцитов, нейтрофильная инфильтрация и характер ее распределения, инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, пролиферация кровеносных сосудов, фибробластов, коллагеновые волокна [3, 4]. Нами исследована синтетическая функция резидентных клеток, принимающих участие в формировании новых сосудов из предсуществующих, в отношении эндотелина. Иммуногистохимическим методом выявляли экспрессию эндотелина в зоне инфаркта миокарда и перинфарктной зоне.

При исследовании патологоанатомического материала в случае гибели пациентов в первые сутки после развития инфаркта миокарда зарегистрирована подчеркнутость сосудов в зоне некроза миокарда. В остальные сроки сохранялась окраска эндотелиоцитов, в основном в перинфарктной зоне.

При этом максимальная интенсивность окраски отмечена на 7–13-е сутки.

Учитывая полученные нами данные о характере экспрессии эндотелина при инфаркте миокарда у людей, а также данные литературы о таких эффектах эндотелина, как регуляция роста и выживаемости самих синтезирующих эти пептиды эндотелиоцитов и окружающих их клеток, нами исследована продукция эндотелинов при экспериментальном инфаркте миокарда. Чтобы проследить связь между уровнем продукции эндотелина и сохранностью активности ферментов, участвующих в реакциях окислительного фосфорилирования, нами произведено иммунофлюоресцентное исследование на OхPhos комплекс.

Выявлено, что у животных контрольной группы наблюдалась нежная окраска на эндотелин в зоне инфаркта миокарда и перинфарктной зоне, начиная с 1-х суток после моделирования патологического процесса. Окраска на OхPhos Complex IV выявила закономерное снижение яркости окраски в зоне инфаркта и прилегающих к ней участках по сравнению с зоной «интактного» миокарда уже через 2 ч после моделирования инфаркта. С 1-х суток, когда наблюдалось начало повышения синтеза эндотелинов, выявлена легкая неравномерность распределения OхPhos-комплексов в кардиомиоцитах пограничной зоны и отсутствие окраски в зоне инфаркта миокарда. Неравномерность окраски сохранялась до 14-х суток наблюдения.

Пик окраски на эндотелин наблюдался на 3-и сутки, когда выявлялась хорошо визуализируемая окраска в области грануляций, в то же время активность комплексов OхPhos в этой области находилась на невысоком уровне. К 7-м суткам интенсивность окраски на эндотелин значительно снижалась, в этот срок отмечалась подчеркнутость сосудов в пограничной и инфарктной зонах. В более поздние сроки специфическая окраска не регистрировалась. В «интактной» зоне специфическая окраска не регистрировалась весь период наблюдения.

Стимуляция эндотелия вазоэндотелиальным фактором роста (VEGF) резко усиливала окраску пограничной и инфарктной зон на эндотелин уже через 1 сутки после моделирования инфаркта миокарда. К 3-м суткам интенсивность окраски резко нарастала, затем медленно снижалась и регистрировалась до 14-х суток. Причем при использовании VEGF через 1 и 3 суток регистрировалось повышение выработки эндотелина и в сосудах «интактного» миокарда.

В то же время при введении VEGF регистрировалась глыбчатость и неравномер-

ность окраски на OхPhos-комплексы в зоне ишемического повреждения начиная со 2-го часа после моделирования инфаркта миокарда. В срок 3–7 суток картина значительно отличалась от наблюдаемой в контрольной группе – интенсивность флюоресцентного свечения меток, связанных с OхPhos-комплексами, в кардиомиоцитах перинфарктной зоны достигала максимума, при этом также регистрировалась и в фибробластах в участках формирования постинфарктного кардиосклероза. Неравномерность и глыбчатость окраски сохранялись в последующие сроки наблюдения.

Изменение динамики выработки эндотелина в ответ на повышение уровня VEGF свидетельствует о сдвиге и повышении экспрессии этого регулятора на более ранние этапы репарации миокарда после его ишемического повреждения. Вероятно, это объясняется, с одной стороны, большей сохранностью клеток в зоне ишемического повреждения при высоких концентрациях ростовых факторов, способностью их к ответу на стимуляцию в условиях гипоксии, а с другой стороны – повышением готовности генного аппарата клеток к ответу на стимулы, активирующие транскрипцию генов в ответ на экстрацеллюлярные сигналы. С учетом эффекта взаимодействия данного лиганда с ET_B рецепторами эндотелиальных клеток, приводящего к вазодилатации, выявленная динамика свидетельствует об увеличении объемного кровотока в зоне повреждения и прилежащих к ней областях миокарда.

При отсутствии в сосудах гладкомышечных клеток, имеющих доминирующие ET_A рецепторы (при активации которых развивается вазоспазм), выделяемый эндотелин связывается с ET_B рецепторами на эндотелиоцитах, что приводит к активации синтеза и экскреции NO и вазодилатации посткапиллярного русла.

Совокупность этих факторов (особенностей строения сосудов в зоне репарации и специфичности эффектов эндотелина в зависимости от типа связываемых рецепторов) может служить механизмом обеспечения повышенных метаболических потребностей в зоне активного репаративного процесса.

Применение антител к факторам роста снижало интенсивность окраски на эндотелин инфарктной и перинфарктной зон в ранние сроки после моделирования инфаркта миокарда (с 1-х по 3-и сутки), особенно это было характерно для животных, которым вводили анти-VEGF. После прекращения введения антител (по плану эксперимента последнее введение осуществле-

но на 3-и сутки) к 7-м суткам интенсивность окраски на эндотелин резко нарастала и достигала максимума, а к 14-м суткам вновь снижалась.

Столь значимая динамика выработки эндотелина в ответ на изменение концентрации факторов роста свидетельствует о функциональных связях между стимуляцией рецепторов факторов роста и синтезом эндотелина.

Анализируя полученные результаты, во-первых, необходимо отметить тот факт, что продукция эндотелина возрастает только в сосудах, прилежащих к зоне повреждения – там, где идет развитие воспалительного процесса и запуск механизмов репарации миокарда. Во-вторых, сроки повышения экспрессии эндотелинов (с 1-х по 14-е сутки инфаркта миокарда) соответствуют времени от запуска клеточной пролиферации в зоне повреждения до пика пролиферативной реакции. Стимуляция эндотелия повышенными концентрациями VEGF приводит к более раннему и более выраженному повышению продукции эндотелина в поврежденном миокарде. В-третьих, нам известно о разнонаправленном эффекте эндотелина на различные типы клеток, несущих на мембране рецепторы к этому полипептиду.

Основное действие эндотелина оказывает на ET_A -рецепторы, активация которых приводит к резкому сокращению гладкомышечных клеток. Эндотелины также связываются с ET_B -рецепторами на эндотелиоцитах, и это приводит к активации синтеза и экскреции NO и вызывает вазодилатацию. При этом в области репарации происходит развитие широкой сети капилляров, что обеспечивает большое рецепторное поле с ET_B -рецепторами при отсутствии гладкомышечных клеток. Таким образом, повышение синтеза эндотелина может быть важным патофизиологическим механизмом поддержания повышенного объема кровотока в участках формирования грануляционной ткани и активного фибропластического процесса, а также может поддерживать достаточный уровень энергетического обеспечения сократительной функции близлежащих кардиомиоцитов.

В то же время полученные результаты не опровергают тех фактов, что повышенный системный уровень эндотелина является плохим прогностическим признаком в отношении течения инфаркта миокарда на поздних стадиях постинфарктного кардиосклероза. Установлено [36], что уровень эндотелина в крови из коронарного синуса не связан с системным уровнем эндотелина, определяемым в венозной крови периферических вен. Однако полученные дан-

ные о прямой связи уровня окислительного фосфорилирования в области репарации миокарда с уровнем выработки эндотелина в зоне инфаркта ставят под сомнение пользу применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов в острый и подострый периоды инфаркта миокарда.

Список литературы

1. Гозмаков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты (обзор) // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–58.
2. Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Соколов С.Е. и др. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 31–33.
3. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А. и др. Иммуногистохимический анализ экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 в миокарде в постинфарктный период // Бюл. exper. биол. – 2015. – Т. 159, № 4. – С. 504–510.
4. Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М. Патоморфологические критерии ремоделирования постинфарктного сердца // Бюл. exper. биол. – 2003. – Т. 135, № 1. – С. 110–114.
5. Суворов А.В., Горева В.В., Суворов М.А. Изменение липидного профиля, пероксидных свойств крови и уровня эндотелина-1 у больных стенокардией напряжения при лечении нифедипином GITS и феллодипином // Нижегородский мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 7–11.
6. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 6. – С. 78–85.
7. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Влияние уровня FGF2 на динамику фаз воспаления при постинфарктном кардиосклерозе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 4. – С. 34–37.
8. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 68–71.
9. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Экспрессия эндотелина при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробластического и вазоэндотелиального факторов роста // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – Т. 89, № 1. – С. 125–129.
10. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В., Дремина Н.Н., Лушникова Е.Л., Непомнящих Р.Д. Морфологическая оценка системы окислительного фосфорилирования при инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации вазоэндотелиального фактора роста // Бюл. exper. биол. – 2015. – Т. 159, № 3. – С. 386–389.
11. Antonopoulos A., Kyriacou C., Kazianis G. Significance of endothelin-1 in myocardial infarction // Hellenic J. Cardiol. – 2007. – Vol. 48, № 3. – P. 161–164.
12. Barton M., Traupe T., Haudenschild C.C. Endothelin, hypercholesterolemia and atherosclerosis // Coron. Artery Dis. – 2003. – Vol. 14. – P. 477–490.
13. Bohm F., Beltran E., Pernow J. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition // J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 257. – P. 263–271.
14. Bossard M., Pumpol K., van der Lely S. et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 239, № 1. – P. 186–191.
15. Brunner F. Cardiac endothelin and big endothelin in right-heart hypertrophy due to monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rat // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 44, № 1. – P. 197–206.

16. Dashwood M.R., Tsui J.C. Further evidence for role of endothelin-1 (ET-1) in critical limb ischaemia // *J. Cell. Commun. Signal.* – 2011. – Vol. 5. – P. 45–49.
17. Gottlieb S.S., Harris K., Todd J. et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin-1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction // *Clin. Biochem.* – 2014. Dec 23. pii: S0009-9120(14)00795-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.12.012.
18. Granado M., Rubio C., Amor S. et al. Effects of age and caloric restriction on the cardiac and coronary response to endothelin-1 in rats // *Exp. Gerontol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 183–189.
19. Haug C., Voisard R., Lenich A. et al. Increased endothelin release by cultured human muscle cells from atherosclerotic coronary arteries // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 31. – P. 807–813.
20. Ieda M. Heart development and regeneration via cellular interaction and reprogramming // *Keio J. Med.* – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 99–106.
21. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isoforms predicted by three separate genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86, № 8. – P. 2863–2867.
22. Itoh Y., Yanagisawa M., Ohkubo S. et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding the precursor of a human endothelium-derived vasoconstrictor peptide, endothelin: identity of human and porcine endothelin // *FEBS Lett.* – 1988. – Vol. 231, № 2. – P. 440–444.
23. Katayama T., Yano K., Nakashima H. et al. Clinical significance of acute-phase endothelin-1 in acute myocardial infarction patients treated with direct coronary angioplasty // *Circ. J.* – 2005. – Vol. 69, № 6. – P. 654–658.
24. Krenning G., Zeisberg E.M., Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis // *J. Cell Physiol.* – 2010. – Vol. 225, № 3. – P. 631–637.
25. Koletis T.M., Barton M., Langleben D., Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction // *Cardiol. Rev.* – 2013. – Vol. 21, № 5. – P. 249–256.
26. Koschmahr A.M. von, Swope V.B., Starner R.J., Abdel-Malek Z.A. Endothelin-1 protects human melanocytes from UV-induced DNA damage by activating JNK and p38 signaling pathways // *Exp. Dermatol.* – 2015. Jan 21. doi: 10.1111/exd.12638.
27. Kowalczyk A., Kleniewska P., Kolodziejczyk M. et al. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2015. – Vol. 63. – P. 41–52.
28. Levin E.R. Endothelins // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, № 6. – P. 356–363.
29. Loennechen J.P., Støyen A., Beisvag V. et al. Regional expression of endothelin-1, ANP, IGF-1, and LV wall stress in the infarcted rat heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, № 6. – P. H2902–2910.
30. Mulder P., Richard V., Derumeaux G. et al. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 6. – P. 1976–1982.
31. Peng T., Hu Z., Wu L. et al. Correlation between endothelial dysfunction and left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease // *Kidney Blood Press. Res.* – 2014. – Vol. 39, № 5. – P. 420–426.
32. Rothermund L., Pinto Y.M., Hoher B. et al. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in renin-dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1582–1588.
33. Schwebe M., Ameling S., Hammer E. et al. Protective effects of endothelin receptor A and B inhibitors against doxorubicin-induced cardiomyopathy // *Biochem. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 94, № 2. – P. 109–129.
34. Spinar J., Spinarova L., Vitovec J. et al. Big endothelin and chronic heart failure // *Vnitr. Lek.* – 2002. – Vol. 48. – P. 3–7.
35. Tanaka A., Yuasa S., Mearini G. et al. Endothelin-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector variability in hypertrophic cardiomyopathy-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, № 6. e001263.
36. Tsutamoto T., Wada A., Hayashi M. et al. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 346–355.
37. Wang X., Guo Z., Ding Z. et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2015. – Vol. 80. – P. 101–109.
38. Willey K.E., Davenport A.P. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system // *Brit. J. Pharmacology.* – 2001. – Vol. 132. – P. 213–220.
39. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature.* – 1988. – Vol. 332, № 6163. – P. 411–415.
40. Yanagisawa M., Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins // *Trend. Pharmacol. Sci.* – 1989. – Vol. 10. – P. 374–378.
41. Zhu L.A., Fang N.Y., Gao P.J. et al. Differential ERK1/2 signaling and hypertrophic response to endothelin-1 in cardiomyocytes from SHR and Wistar-Kyoto rats: A potential target for combination therapy of hypertension // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2014.

References

1. Gozmkov O.A. Jendotelin v kardiologii: molekulyarnye, fiziologicheskie i patologicheskie aspekty (obzor) // *Kardiologija.* 2001. no. 2. pp. 50–58.
2. Mordovin V.F., Ripp T.M., Sokolov S.E. i dr. Dinamika pokazatelej jendote-lizavisimij vazodilatacii i gipotenzivnaja jeffektivnost jenalaprila u pacientov s arterialnoj gipertenziej // *Kardiologija.* 2001. no. 6. pp. 31–33.
3. Nepomnjashhih L.M., Lushnikova E.L., Bakarev M.A. i dr. Immunogistohimicheskij analiz jekspressii matriksnoj metalloproteinazy-2 v miokarde v postinfarktnej peri-od // *Bjul. jeksp. biol.* 2015. T. 159, no. 4. pp. 504–510.
4. Rozenberg V.D., Nepomnjashhih L.M. Patomorfologicheskie kriterii remodeliro-vanija postinfarktneho serdca // *Bjul. jeksp. biol.* 2003. T. 135, no. 1. pp. 110–114.
5. Suvorov A.V., Goreva V.V., Suvorov M.A. Izmenenie lipidnogo profilja, perok-sidaznyh svojstv krovi i urovnja jendotelina-1 u bolnyh stenokardiej naprjazhenija pri lechenii nifedipinom GITS i felodipinom // *Nizhegorodskij med. zhurn.* 2002. no. 3. pp. 7–11.
6. Pataraja S.A., Preobrazhenskij D.V., Sidorenko B.A., Masenko V.P. Biohimija i fiziologija semejstva jendotelinov // *Kardiologija.* 2000. T. 40, no. 6. pp. 78–85.
7. Shurygin M.G., Shurygina I.A. Vlijanie urovnja FGF2 na dinamiku faz vospa-lenija pri postinfarktnej kardioskleroze // *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimentalnaja terapija.* 2010. no. 4. pp. 34–37.
8. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina H.H. Vlijanie faktora rosta jendotelija sosudov na vyrazhenost citoliza pri jeksperimentalnom infarkte miokarda // *Bjulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN.* 2008. no. 1. pp. 68–71.
9. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N., Kanja O.V. Jekspressija jendotelina pri jeksperimentalnom infarkte miokarda v uslovijah izmenennoj koncentracii fibroblasticheskogo i vazojendotelialnogo faktorov rosta // *Bjulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN.* 2013. T. 89, no. 1. pp. 125–129.
10. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Kanja O.V., Dremina N.N., Lushnikova E.L., Nepomnjashhih R.D. Morfologicheskaja ocenka sistemy oksidativnogo fosforilirovanija pri infarkte miokarda v uslovijah izmenennoj koncentracii vazojendotelini-

- alnego fak-tora rosta // Bjul. jeksper. biol. 2015. T. 159, no. 3. pp. 386–389.
11. Antonopoulos A., Kyriacou C., Kazianis G. Significance of endothelin-1 in myocardial infarction // *Hellenic J. Cardiol.* 2007. Vol. 48, no. 3. pp. 161–164.
12. Barton M., Traupe T., Haudenschild C.C. Endothelin, hypercholesterolemia and ath-erosclerosis // *Coron. Artery Dis.* 2003. Vol. 14. pp. 477–490.
13. Bohm F., Beltran E., Pernow J. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition // *J. Intern. Med.* 2005. Vol. 257. pp. 263–271.
14. Bossard M., Pumpol K., van der Lely S. et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 239, no. 1. pp. 186–191.
15. Brunner F. Cardiac endothelin and big endothelin in right-heart hypertrophy due to monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rat // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 44, no. 1. pp. 197–206.
16. Dashwood M.R., Tsui J.C. Further evidence for role of endothelin-1 (ET-1) in critical limb ischaemia // *J. Cell. Commun. Signal.* 2011. Vol. 5. pp. 45–49.
17. Gottlieb S.S., Harris K., Todd J. et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin-1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction // *Clin. Biochem.* 2014. Dec. 23. pii: S0009-9120(14)00795-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.12.012.
18. Granado M., Rubio C., Amor S. et al. Effects of age and caloric restriction on the cardiac and coronary response to endothelin-1 in rats // *Exp. Gerontol.* 2014. Vol. 60. pp. 183–189.
19. Haug C., Voisard R., Lenich A. et al. Increased endothelin release by cultured human muscle cells from atherosclerotic coronary arteries // *Cardiovasc. Res.* 1996. Vol. 31. pp. 807–813.
20. Ieda M. Heart development and regeneration via cellular interaction and reprogramming // *Keio J. Med.* 2013. Vol. 62, no. 4. pp. 99–106.
21. Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S. et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. Vol. 86, no. 8. pp. 2863–2867.
22. Itoh Y., Yanagisawa M., Ohkubo S. et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding the precursor of a human endothelin-derived vasoconstrictor peptide, endothelin: identity of human and porcine endothelin // *FEBS Lett.* 1988. Vol. 231, no. 2. pp. 440–444.
23. Katayama T., Yano K., Nakashima H. et al. Clinical significance of acute-phase endothelin-1 in acute myocardial infarction patients treated with direct coronary angioplasty // *Circ. J.* 2005. Vol. 69, no. 6. pp. 654–658.
24. Krenning G., Zeisberg E.M., Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis // *J. Cell Physiol.* 2010. Vol. 225, no. 3. pp. 631–637.
25. Kolettis T.M., Barton M., Langleben D., Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction // *Cardiol. Rev.* 2013. Vol. 21, no. 5. pp. 249–256.
26. Koschmahr A.M. von, Swope V.B., Stamer R.J., Abdel-Malek Z.A. Endothelin-1 protects human melanocytes from UV-induced DNA damage by activating JNK and p38 signaling pathways // *Exp. Dermatol.* 2015. Jan 21. doi: 10.1111/exd.12638.
27. Kowalczyk A., Kleniewska P., Kolodziejczyk M. et al. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015. Vol. 63. pp. 41–52.
28. Levin E.R. Endothelins // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333, no. 6. pp. 356–363.
29. Loennechen J.P., Støylen A., Beisvag V. et al. Regional expression of endothelin-1, ANP, IGF-1, and LV wall stress in the infarcted rat heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. Vol. 280, no. 6. pp. H2902–2910.
30. Mulder P., Richard V., Derumeaux G. et al. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling // *Circulation*. 1997. Vol. 96, no. 6. pp. 1976–1982.
31. Peng T., Hu Z., Wu L. et al. Correlation between endothelial dysfunction and left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease // *Kidney Blood Press. Res.* 2014. Vol. 39, no. 5. pp. 420–426.
32. Rothermund L., Pinto Y.M., Hoher B. et al. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in rennin-dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake // *Circulation*. 2000. Vol. 102. pp. 1582–1588.
33. Schwebe M., Ameling S., Hammer E. et al. Protective effects of endothelin receptor A and B inhibitors against doxorubicin-induced cardiomyopathy // *Biochem. Pharmacol.* 2015. Vol. 94, no. 2. pp. 109–129.
34. Spinar J., Spinarova L., Vitovec J. et al. Big endothelin and chronic heart failure // *Vnitr. Lek.* 2002. Vol. 48. pp. 3–7.
35. Tanaka A., Yuasa S., Mearini G. et al. Endothelin-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector variability in hypertrophic cardiomyopathy-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3, no. 6. e001263.
36. Tsutamoto T., Wada A., Hayashi M. et al. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, no. 4. pp. 346–355.
37. Wang X., Guo Z., Ding Z. et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015. Vol. 80. pp. 101–109.
38. Willey K.E., Davenport A.P. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system // *Brit. J. Pharmacology*. 2001. Vol. 132. pp. 213–220.
39. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature*. 1988. Vol. 332, no. 6163. pp. 411–415.
40. Yanagisawa M., Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins // *Trend. Pharmacol. Sci.* 1989. Vol. 10. pp. 374–378.
41. Zhu L.A., Fang N.Y., Gao P.J. et al. Differential ERK1/2 signaling and hypertrophic response to endothelin-1 in cardiomyocytes from SHR and Wistar-Kyoto rats: A potential target for combination therapy of hypertension // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014.

Рецензенты:

Шкурупий В.А., д.м.н., профессор, зав. отделом общей патологии, ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины», г. Новосибирск;

Волков А.М., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии, ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ, г. Новосибирск.