

ЭНДОТЕЛИН -1 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАЗВИТИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПЕДИАТРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Пономаренко, Т.И. Хомякова, В.А. Мхитаров, Ю.Н. Хомяков

НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского»
г. Москва, Российская Федерация

Резюме. Поиск специфических прогностических и диагностических маркеров – актуальная задача современной педиатрии. Эндотелий – активная система, которая функционирует как рецепторно-эффекторный орган, реагирующий на экзогенный или эндогенный стимул с выделением разнообразных молекул, призванных восстановить сосудисто-тканевый гомеостаз. Эндотелий, с одной стороны, участвует практически во всех процессах, определяемых как гомеостаз, гемостаз и воспаление, с другой – это первое звено патогенеза различных заболеваний как у взрослых, так и у детей и подростков. К настоящему времени сформировалось представление об эндотелиальной дисфункции как о состоянии, характеризующемся дисбалансом медиаторов, обеспечивающих в норме оптимальное течение эндотелий-зависимых процессов. В связи с доказанной ролью развития эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, при метаболических нарушениях и т.д. в качестве такого прогностического и диагностического маркера эндотелиальной дисфункции может быть использован эндотелин-1 (ЕТ-1). Цель исследования: анализ и обобщение данных литературы по базам данных WoS, Scopus, РИНЦ. На основе клинических и экспериментальных данных можно заключить, что применение маркеров эндотелиальной дисфункции, включая уровень эндотелина-1 в сыворотке крови, может использоваться для оценки тяжести социально-значимых заболеваний при их манифестации в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, прогностический маркер, социально-значимые заболевания, дети, подростки.

ENDOTHELIN-1 AS A PROGNOSTIC MARKER FOR THE DEVELOPMENT OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES IN PEDIATRICS (LITERATURE REVIEW)

E.A. Ponomarenko, T.I. Khomyakova, V.A. Mkhitarov, Y.N. Khomyakov

Ac. A.P. Avtsyn's Research Institute of Human Morphology
of FSBSI «Academician B.V. Petrovsky's RSCH»
Moscow, Russian Federation

Summary. The search for specific prognostic and diagnostic markers is an urgent task in modern pediatrics. The endothelium is an active system that functions as a receptor-effectors organ that responds to an exogenous or endogenous stimulus with the release of various molecules designed to restore vascular-tissue homeostasis. The endothelium, on the one hand, is involved in almost all processes defined as homeostasis, homeostasis and inflammation, on the other hand, it is the first link in the pathogenesis of various diseases in both adults, children and adolescents. To date, the idea of endothelial dysfunction as a condition characterized by an imbalance of mediators that normally ensure the optimal course of endothelium-dependent processes has been formed. Due to the proven role of the development of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular, respiratory systems, metabolic disorders, etc. Endothelin-1 (ET-1) can be used as such

a prognostic and diagnostic marker of endothelial dysfunction. Purpose of the study: analysis and synthesis of literature data using WoS, Scopus, RSCI databases. Based on clinical and experimental data, it can be concluded that the use of markers of endothelial dysfunction, including the level of endothelin-1 in blood serum, can be used to assess the severity of socially significant diseases when they manifest in childhood and adolescence.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, endothelin-1, prognostic marker, socially significant diseases, children, adolescents.

Введение. Известно, что ряд социально-значимых заболеваний, включая сахарный диабет, гипертоническую болезнь, ряд кардиопатологий и заболеваний дыхательной системы могут первично манифестировать в детском возрасте. Своевременная постановка диагноза позволяет предотвратить дальнейшее развитие или, по крайней мере, снизить тяжесть течения патологии. Поиск прогностических и диагностических маркеров – актуальная задача современной медицинской науки. В связи с доказанной ролью развития эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, при метаболических нарушениях и т.д. в качестве такого маркера может быть использован эндотелин-1 (ЕТ-1), который представляет собой одну из трех изоформ пептида эндотелина [1], основная функция которого заключается в высвобождении кальция, что приводит к стимуляции гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба; сокращению и росту гладкой мускулатуры сосудов и функциональной вазоконстрикции.

Целью обзора был анализ и обобщение данных литературы, посвященной эндотелину-1 (ЕТ-1) как диагностическому и прогностическому маркеру развития социально значимых заболеваний у детей и подростков.

Материалы и методы. Был проведен поиск литературы по базам данных WoS, Scopus, РИНЦ за последние 5 лет. В обзор были также включены более старые работы, основополагающие для понимания роли эндотелия в поддержании гомеостаза, гемостаза и системных реакций при типовых патологических процессах, включая воспаление, гипоксию и другие. Из значительного числа статей были выбраны наиболее значимые, опирающиеся на доказательную основу по вопросам,

касающихся эндотелиальной дисфункции и возможности использования эндотелина (изоформы 1) как прогностического и диагностического маркера при заболевании детей и подростков.

Результаты. Известно, что изоформы эндотелина ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3 [2,3] состоят из 21 аминокислоты. Из них 4 остатка цистеина образуют 2 внутримолекулярные дисульфидные связи [4]. Эндотелин ЕТ-1, помимо эндотелия сосудов, может вырабатываться в тканях головного мозга, нейронах спинного мозга [3]. Локализация продукции ЕТ-2 – это почки, кишечник, миокард, плацента, матка [5]. ЕТ-3 определяется с помощью иммунных реакций в гомогенате мозга и является более специфичным для него [3]. Рецепторы к эндотелину относятся к 1 классу (семейство А или родопсиноподобным) [5,6]. Их отличительной особенностью является связь с G-белком (GPCR-G-protein-coupled receptors). Эти рецепторы располагаются трансмембранно. При взаимодействии с агонистом, в данном случае эндотелином, активируются G-белки и внутриклеточные пути передачи сигнала [7]. Одним из сигнальных путей является активация фосфолипазы С, образование 1,4,5-инозитолтрифосфата и выход ионов Ca^{2+} из внутриклеточного депо. Также при этом накапливается 1,2-диацилглицерин, который активирует белковую киназу С, что также приводит к повышению внутриклеточного кальция [8] и, как следствие, увеличивается тонус гладкомышечных клеток стенки сосудов, повышается периферическое сопротивление сосудистого русла и артериальное давление. Описано два типа рецепторов к эндотелину: ЕТ_А и ЕТ_В. ЕТ_А рецепторы находятся в эндотелии сосудов, внеклеточная часть рецептора связывается с эндотелином-1 и вызывает сосудосуживающий эффект [9]. ЕТ_В

рецепторы оказывают противоположный эффект, индуцируя NO-опосредованную вазорелаксацию и действует как «клиренс-рецептор», очищая циркулирующий ET-1 через лизосомальный путь [9]. Внеклеточная часть ET_B рецептора представляет собой аминок-(N)-концевой хвост, три внеклеточные петли (ECL1–ECL3) и шесть спиралей ТМ (ТМ2–ТМ7), которые в совокупности образуют ортостерический «карман» с которым взаимодействуют эндотелины [9].

ET-1 играет ключевую роль в сужении сосудов, фиброзе и воспалении. Его роль изучается ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, атеросклерозе, нарушении ритма сердца, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2,4,5], а также системных заболеваниях [10], которые также могут манифестировать в детском и подростковом возрасте [11]. Рецепторы к ET-1 (ET_A и ET_B) экспрессируются не только на эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры и фибробластах, но и на клетках иммунного ответа: Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. Таким образом, прослеживается взаимосвязь продукции ET-1 и воспалением [10].

Для неинвазивной оценки функции и структуры эндотелия оценивают артериальную реактивную гиперемия кончика пальца (EndoPAT) и ультразвуковую оценку толщины слоев сонной артерии (сIMT). Эти показатели достоверно изменяются у подростков с сахарным диабетом 1-го типа в разные сроки после постановки диагноза [12]. Исследование наличие рецепторов на нейтрофилах, моноцитах, Т и В лимфоцитах возможно с помощью флюоресцентных антител и метода проточной цитофлюориметрии при течении системного заболевания и воспалительного процесса [10]. Оценки значения эндотелина в этиопатогенезе заболеваний важно не только установить его концентрацию, уровень экспрессии рецепторов, но и наличие провоспалительных цитокинов или молекул, отражающих выраженность воспалительных реакций или развитие сепсиса. Такими показателями в клетках иммунной системы могут быть фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины IL-1 и IL-6 [10].

Первые годы после установления диагноза социально-значимой патологии у детей и подростков являются важным окном для предотвращения дальнейшего повреждения артерий. В качестве прогностического маркера, а также показателя положительной динамики при назначении специфической терапии могут использоваться маркеры повреждения эндотелия, в том числе уровень эндотелина-1, который коррелирует со степенью повреждения сосудов и сердца, а также метаболическими показателями [12,13]. Первые годы после установления диагноза диабета 1 типа у детей и подростков являются важным окном для предотвращения повреждения артерий у детей. В качестве прогностического маркера, а также показателя положительной динамики при назначении специфической терапии могут быть использованы маркеры повреждения эндотелия, в том числе уровень эндотелина-1, который коррелирует со степенью повреждения сосудов и сердца, а также метаболическими показателями. При изучении взаимосвязи между эндотелином-1, оксидом азота, резистентностью к инсулину и артериальным давлением у лиц молодого возраста с высокой распространенностью избыточной массы тела и/или повышенным артериальным давлением было обнаружено, что уровень эндотелина-1 и продукция оксида азота в плазме крови коррелировали ($p < 0,05$). [14].

Значения систолического и диастолического артериального давления (АД) являются результатом сложных взаимодействий различных органов и систем: центральной и периферической нервной системы, почек, эндокринной системы. На уровне эндотелия и гладкомышечных клеток в регуляции сосудистого тонуса активно участвуют аутокринные или паракринные механизмы контроля. Эндотелиальная дисфункция имеет фундаментальное значение при нарушениях АД. Показано, что основными действующими соединениями при этом являются эндотелин-1 и оксид азота, обладающий важным сосудорасширяющим действием. Одной из возможных причин, способствующих возникновению и поддержанию артериальной гипертензии уже в детском

возрасте, может быть дисбаланс между активностью этих веществ. С другой стороны, наличие артериальной гипертензии, в свою очередь, может оказывать вредное влияние на функцию эндотелия. Распространенность высокого АД у детей и подростков достаточно высока [15], и часто эти нарушения связаны со случаями эссенциальной (первичной) артериальной гипертензии [16]. Поскольку высокий процент детей и подростков с артериальной гипертензией имеют избыточную массу тела или ожирение [17], можно предположить, что избыточная масса тела является одним из основных факторов риска развития артериальной гипертензии в этой возрастной группе [14].

Одним из важнейших химических стимулов выброса ЕТ-1 является гипоксия. Увеличение синтеза ЕТ-1 наблюдается также в ответ на факторы роста и цитокины, такие как тромбин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 и инсулин, а также на вазоактивные вещества, такие как норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин и брадикинин. При идиопатической легочной артериальной гипертензии у детей повышен уровень ЕТ-1 в плазме. Эндотелин-1 в высокой степени экспрессируется в легких, а чрезмерная активация рецепторов ЕТ_A и снижение активности рецепторов ЕТ_B реализуются в интенсивной вазоконстрикции с продукцией матрикса и пролиферацией

клеток. Эти изменения приводят к фиброзу и воспалению легочной артерии, а значения ЕТ-1 в плазме коррелируют с уровнями легочного сосудистого сопротивления [18]. Предполагается также, что эндотелин-1 может играть важную роль в росте и развитии органогенеза и что активность трех изоформ эндотелина влияет на многочисленные органы и системы [19], иногда с синергетическим, а иногда с антагонистическим действием. Несмотря на то, что эти пептиды достаточно известны перспективы их исследования в педиатрии весьма обширны.

Выводы. Таким образом, несмотря на то, что такой маркер как эндотелин преимущественно рассматривается как диагностический маркер эндотелиальной дисфункции при заболеваниях взрослых людей, ЕТ-1, его следует определять в качестве предиктора тяжести и длительности воспаления, а также возможной хронизации заболеваний пищеварительной, сердечно-сосудистой и дыхательной системы у детей и подростков. Данный вопрос требует пристального экспериментального исследования и клинического анализа в различных популяциях детей и подростков, особенно в препубертатном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена при финансировании и в рамках выполнения государственного задания FURG-2023-0038.

Литература

1. Gottlieb SS, Harris K, Todd J, Estis J, Christenson RH, Torres V, et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin 1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Biochem.* 2015;48(4-5):292-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.12.012>
2. Yanagisawa M, Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol Sci.* 1989;10(9):374-8. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(89\)90011-4](https://doi.org/10.1016/0165-6147(89)90011-4)
3. Masaki T. Endothelin in vascular biology. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;714:101-8. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb12034.x>
4. Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(2):195-203. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0518-0>
5. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):357-418. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011833>
6. Sugiura M, Snajdar RM, Schwartzberg M, Badr KF, Inagami T. Identification of two types of specific endothelin receptors in rat mesangial cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;162(3):1396-401. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)90829-2](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)90829-2)
7. Speck D, Kleinau G, Szczepek M, Kwiatkowski D, Catar R, Philippe A, Scheerer P. Angiotensin and Endothelin Receptor Structures with Implications for Signaling Regulation and Pharmacological Targeting. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:880002. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.880002>

8. Sano FK, Akasaka H, Shihoya W, Nureki O. Cryo-EM structure of the endothelin-1-ET_B-G_i complex. *Elife*. 2023;12:e85821. <https://doi.org/10.7554/eLife.85821>
9. Shihoya W, Nishizawa T, Okuta A, Tani K, Dohmae N, Fujiyoshi Y, et al. Activation mechanism of endothelin ET_B receptor by endothelin-1. *Nature*. 2016;537(7620):363-368. <https://doi.org/10.1038/nature19319>
10. Elisa T, Antonio P, Giuseppe P, Alessandro B, Giuseppe A, Federico C, et al. Endothelin Receptors Expressed by Immune Cells Are Involved in Modulation of Inflammation and in Fibrosis: Relevance to the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *J Immunol Res*. 2015;2015:147616. <https://doi.org/10.1155/2015/147616>
11. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(5):53-60. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>
12. Cohen M, Yaseen H, Khamaisi M, Gendelman R, Zuckerman-Levin N, Shilo S, et al. Endothelin-1 levels are decreased in pediatric Type 1 diabetes and negatively correlate with the carotid intima media thickness. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(6):916-923. <https://doi.org/10.1111/pedi.13237>
13. Cazzaniga E, Bonino B, Palestini P, Parati G, Genovesi S. Endothelin-1/nitric oxide balance and HOMA index in children with excess weight and hypertension: a pathophysiological model of hypertension. *Hypertens Res*. 2019 Aug;42(8):1192-1199. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0253-3>
14. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Lieti G, Viazzi F, Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(3):537-545. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05144-2>
15. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, Rudan I. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(12):1154-1163. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3310>
16. Brady TM, Redwine KM, Flynn JT; American Society of Pediatric Nephrology. Screening blood pressure measurement in children: are we saving lives? *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):947-50. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2715-1>
17. Genovesi S, Antolini L, Giussani M, Brambilla P, Barbieri V, Galbiati S, et al. Hypertension, prehypertension, and transient elevated blood pressure in children: association with weight excess and waist circumference. *Am J Hypertens*. 2010;23(7):756-61. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.50>
18. Wang Y, Chen S, Du J. Bosentan for Treatment of Pediatric Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: State-of-the-Art. *Front Pediatr*. 2019;7:302. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00302>
19. Haryono A, Ramadhiani R, Ryanto GRT, Emoto N. Endothelin and the Cardiovascular System: The Long Journey and Where We Are Going. *Biology (Basel)*. 2022;11(5):759. <https://doi.org/10.3390/biology11050759>

Для цитирования

Пономаренко Е.А., Хомякова Т.И., Мхитаров В.А., Хомяков Ю.Н. Эндотелин -1 как прогностический маркер развития социально значимых заболеваний в педиатрии (обзор литературы). *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2023;5:121-126. https://doi.org/10.54890/1694-6405_2023_5_121

Сведения об авторах

Пономаренко Елена Алексеевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им акад. В.Б. Петровского», г. Москва, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-9672-7145>. E-mail: ponomarenkoea75@mail.ru

Хомякова Татьяна Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им акад. В.Б. Петровского», г. Москва, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0003-3451-1952>. E-mail: tatkhom@yandex.ru

Мхитаров Владимир Аршакович – ведущий научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им акад. В.Б. Петровского», г. Москва, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-4427-1991>. E-mail: *mkhitarov@mail.ru*

Хомяков Юрий Николаевич – к.м.н., д.б.н., заведующий лабораторией вирусологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0003-0540-252X>. E-mail: *khomyakovyuri@yandex.ru*