

МЕДИЦИНА ИЛИМДЕРИ**МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ****MEDICAL SCIENCES****Кинванлун И.Г., Джураев Д.С., Муркамилова Ж.А., Байбабаев Х.Г.****ЭНДОТЕЛИН 1ДИН РОЛУ ӨНӨКӨТ ӨПКӨ ООРУСУНДА
БӨЙРӨК ООРУСУНА АЛЫП КЕЛҮҮЧҮ НЕГИЗГИ ФАКТОР****Кинванлун И.Г., Джураев Д.С., Муркамилова Ж.А., Байбабаев Х.Г.****РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 КАК ФАКТОРА РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****I.G. Kinvanlun, D.S. Djuraev, Zh.A. Murkamilova, Kh.G. Baibabaev****THE ROLE OF ENDOTHELIN-1 AS A RISK FACTOR
OF PROGRESSION OF KIDNEY DYSFUNCTION
IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

УДК: 616.181.151. 61-008.64. 233-002

Эндотелин 21 аминокислоталардан турган, ар түрдүү биологиялык активдүүлүгү бар пептид, ал өпкө оорулардын өнүүгүсүндө, өпкө кан айлануусунда жана бөйрөк патологиясында негизи ролду аткарат. Бул макалада эндотелин 1дин биологиялык ролу, өнөкөт өпкө оорусу менен ооруган бейтаптардын бөйрөк дисфункциясынын күчөп бара жатканы чагылдырат. Эндотелин 1дин денгээли, өнөкөт өпкө оорусунун оордук даражасына, өпкө кан айлануусуна жана бөйрөк кан айлануусуна карай параллелдүү көбөйөт. Демек, өнөкөт өпкө бөйрөктүн жана бөйрөк дисфункциясынын ар тараптуу катаалдыгын баалоосун жана өпкө бөйрөктүн өз ара мамилелери үчүн эндотелин 1дин кандык курамын дагы аныктоосу милдеттүү болуп саналат.

Негизги сөздөр: эндотелин 1, эндотелин кабылдагычтар, өнөкөт өпкө оорулары, бөйрөк бузулушу, жайылтпоо, өпкө гипертензия, дарт.

Эндотелин 1 (ЭТ 1) представляет собой пептид состоящий из 21 аминокислот с разнообразной биологической активностью, который может играть ключевую роль в прогрессировании заболевания дыхательных путей, легочного кровообращения и развитии почечной патологии. В данной статье представлен обзор о биологической роли ЭТ 1 в прогрессировании почечной дисфункции (ПД) у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Показано, что уровень ЭТ 1 сыворотки крови увеличивается параллельно по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ, изменения легочной гемодинамики и снижением скорости

клубочковой фильтрации (СКФ). Таким образом, определение уровня ЭТ 1 сыворотки крови при ХОБЛ является необходимым условием для диагностики пульморенальных взаимоотношений и всесторонней оценки тяжести ХОБЛ и ПД.

Ключевые слова: эндотелин 1, эндотелиновые рецепторы, хроническая болезнь легких, почечная дисфункция, пролиферация, легочная гипертензия, фиброз.

Endothelin 1 (ET 1) is a peptide consisting of 21 amino acids with diverse biological activity, which can play a key role in the progression of respiratory tract disease, pulmonary circulation and the development of renal pathology. This article provides an overview of the biological role of ET 1 in the progression of renal dysfunction (RD) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It was shown that the level of ET 1 serum increases in parallel with increasing severity of COPD, changes in pulmonary hemodynamics and a decrease in glomerular filtration rate (GFR). Thus, the determination of the level of ET 1 blood serum in COPD is a prerequisite for the diagnosis of pulmorenal relationships and a comprehensive assessment of the severity of COPD and RD.

Key words: endothelin 1, endothelin receptors, chronic obstructive pulmonary disease, renal dysfunction, proliferation, pulmonary hypertension, fibrosis.

Общеизвестно, что повсеместно увеличивается количество больных с ХОБЛ. В структуре внелегочных обострений ХОБЛ наличие ПД занимает важное место. В свою очередь нарушения почечной функции приводит ускорению структурно-функциональных

изменений сосудов и бронхов [1,2]. В Кыргызстане проблема хронической болезни почек (ХБП) занимает одно из ведущих мест. Так, по данным клинико-эпидемиологических работ, частота встречаемости снижения почечной функции у больных с ХОБЛ и других социально значимых заболеваний высокое [3,4]. В настоящее время в качестве лабораторного маркера поражения почек при ХОБЛ на ранней стадии рассматривается содержания эндотелина-1 в сыворотке крови.

Эндотелин был открыт в 1988 году [5], он играет ключевую роль для поддержания тонуса кровеносных сосудов, инициатором секреции провоспалительных цитокинов, поэтому при его избытке широко вовлекается в патофизиологические механизмы сосудистых, легочных и почечных заболеваний. Эндотелины имеют три изоформы (ЭТ 1, ЭТ 2 и ЭТ 3). Все три эндотелины синтезируются в виде пре- про- гормонов, которые посттрансляционно превращаются в активные формы пептидов. Изоформы ЭТ 2 и ЭТ 3 отличаются от ЭТ 1 наличием двух и шести аминокислот соответственно и имеют значительную гомологию. Из них эндотелин 1 является наиболее распространенной и изученной изоформой. Как известно, что самые высокие уровни ЭТ 1 вырабатываются в эндотелии легких, гладкомышечными клетками (ГМК) бронхов, эпителием дыхательных путей. В почках ЭТ 1 вырабатывается эпителием и мезангиальными клетками клубочкового аппарата, почечными канальцами [6], с последующей их циркуляцией в плазме крови. ЭТ 2 обладает такими же биологическими функциями, что и ЭТ 1, и обнаруживается в тканях миокарда, почек и плаценты. ЭТ 3 обнаруживается в центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте, легких и почках, хотя клеточный источник в этих органах и системах неясен. Клиренс ЭТ 1 происходит главным образом через лёгкие [7]. В 90% случаев ЭТ 1 плазмы удаляется при первом прохождении крови через лёгкие, также в некоторой степени в процессе выведения принимает участие почки и печень [8]. Вследствие этого у здоровых лиц концентрации уровня ЭТ 1 в артериальной крови ниже, чем в венозной. Различают три типа эндотелиновых рецепторов (ЭТ_A, ЭТ_B, ЭТ_C). ЭТ_A рецепторы связывают преимущественно ЭТ-1, а ЭТ_B рецепторы в одинаковой мере взаимодействуют с ЭТ 1, ЭТ 2 и ЭТ 3, в то время как ЭТ_C рецепторы имеют высокое сродство к ЭТ 3 [9]. ЭТ_A рецепторы расположены, в основном, на ГМК и опосредуют вазоконстрикторный эффект ЭТ 1. ЭТ_B рецепторы чаще обнаруживают на поверхности эндотелиальных клеток [10]. Имеются два ЭТ_B рецепторов: ЭТ_{B1} рецептор

и ЭТ_{B2} рецептор участвующие в эндотелий-зависимой вазодилатации и опосредуют вазоконстрикторный эффект соответственно. Эндотелин 1 вызывает вазоконстрикторными (ЭТ_{B1} рецептор) и вазодилатирующими (ЭТ_{B2} рецептор) эффектами, провоспалительным, профибриногенным и митогенным свойствами, что приводит к развитию ремоделирование органов и тканей.

Известно, что ХОБЛ – системное воспалительное заболевание бронхолегочной системы, сопровождающееся прогрессирующим ремоделированием всех структурных элементов легких. Исследованию по изучению почечной дисфункции при ХОБЛ посвящены множество отечественных и зарубежных работ [11,12,13] при этом мало изучены механизмы вклада ЭД 1, как маркера отражающего прогрессирования почечной патологии при ХОБЛ. В исследования Spiropoulos K. и соавт. у больных ХОБЛ уровень эндотелин 1 достоверно выше в сравнении с группами контроля. При этом по мере нарастания тяжести ХОБЛ параллельно увеличивался и уровень ЭД 1 [14]. Повышение уровня ЭД 1 в мокроте у больных ХОБЛ во время обострения продемонстрировано из исследования Rolan M и соавт. [15]. В исследовании Sofia M. и соавт. были оценены легочный и почечный клиренс ЭД у пациентов с ХОБЛ во время обострения. Почечный клиренс ЭТ был достоверно (<0.05) выше у пациентов с ХОБЛ, чем у здоровых. Кроме того, изменение в почечной продукции ЭТ привело к изменениям в рСО₂ (r = 0,83, P <0,001) и в рО₂ (r = -0,73, P <0,05) [16]. Острое обострение у пациентов с ХОБЛ вызывает увеличение выработки ЭТ, которое частично обратимо при выздоровлении, при отсутствии значительных изменений уровней циркулирующего ЭТ 1 [15]. ЭТ может способствовать почечной реакции на гипоксемию и гиперкапнию при ХОБЛ. Как известно, ЭД 1-2-3 вызывают бронхоспазм в неповрежденных дыхательных путях, причем ЭТ 1 является наиболее мощным стимулом. Эпителий дыхательных путей выделяет равные количества ЭТ 1 и ЭТ 3, которые имеют эквивалентное сродство к рецептору ЭТ В, бронхоконстрикция опосредована ЭТ_{B1} рецептор и ЭТ_{B2} рецептор [17]. ЭТ 1 путем стимуляции выработки цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β (ТФР-β), фактор некроза опухоли α (ФНО α) [18.19] индуцирует миграцию фибробластов, синтез и секрецию коллагена, уменьшая при этом деградацию коллагена. Безусловно, это создает условия для формирования легочного и почечного фиброза [20]. ЭТ 1 в легких также участвует начальных стадиях повреждения

легких, активируя нейтрофилы для агрегации и высвобождения эластазы, кислородных радикалов, повышая адгезию нейтрофилов, активируя тучные клетки и индуцируя выработку цитокинов из моноцитов [21]. Также ЭД 1 оказывает митогенное воздействие на гладкую мускулатуру сосудов и дыхательных путей [22]. О профиброгенное свойства ЭД 1 было наглядно показано в исследованиях Teder P и соавт., где уровни ЭТ 1 в плазме крови повышаются при идиопатическом фиброзе легких [23]. Секреция ЭТ 1 увеличивается при воздействия различных стимулов, таких как цитокины, катехоламины физические нагрузки и снижается под действием NO, простагландинов и окислительном стрессе [24]. Курение сигарет приводит к увеличению циркулирующего ЭТ 1 [25], но у пациентов с ХОБЛ при отсутствии легочной гипертензии и гипоксемии, не повышается содержание ЭТ 1 в крови [26]. Увеличение ЭТ 1 в моче, коррелирует со снижением оксигенации, возможно, из-за гипоксического выделения ЭТ-1 из почки [27]. ЭТ 1 участвует в ремоделировании сосудов, связанным с хронической гипоксией, благодаря митогенному воздействию на ГМК сосудов [28]. Циркулирующий ЭТ 1 увеличивается у людей с легочной гипертензией, либо первичной, либо вследствие других сердечно-легочных заболеваний [29]. Увеличение ЭТ 1 при легочной гипертензии может способствовать ремоделирования сосудов [30].

В исследовании Кураповой М.В и соавт., отмечено, что у больных ХБП достоверное увеличение уровня ЭД 1 по сравнению с группой контроля, при этом, повышения ЭД 1 пропорционально снижению скорости клубочковой фильтрации [31]. Как известно, ЭТ 1 приводят к пролиферации клеток, дисфункции подоцитов, прогрессирования воспаления и фиброзе почечной ткани [32]. Здесь следует подчеркнуть, что почечная сосудистая сеть более чувствительна к сосудосуживающим эффектам ЭТ 1 по сравнению с другими сосудистыми бассейнами. Так, экзогенный ЭТ 1 через рецептор ЭТ_A вызывает сужение сосудов почек и снижение почечного кровообращения [33], при этом, в кортикальной зоне наблюдается вазоконстрикции, опосредованной рецептором ЭТ_A [29], а в мозговой зоне вазодилатация, обусловленной активация рецептором ЭТ_B и оксид азота (NO). Протеинурия, как маркер ХБП, независимо от основного заболевания, является мощным предиктором прогрессирования почечной патологии [34]. После фильтрации через клубочек избыток белка становится тубулотоксичным, а избыточная реабсорбция их в канальцах может привести к активации тубулярно-зависимых

путей интерстициального воспаления и фиброза с прогрессирующим фиброзом почек [35]. Повышение эндотелина в крови ускоряет фиброз почечной ткани [36]. В экспериментальном исследовании, уровень экскреция ЭТ 1 с мочой коррелируют с степень протеинурии и степень повреждения почек [37]. Экзогенная инфузия ЭТ 1 крысам в течение 2х недель увеличивалась проницаемость капилляров клубочков для альбумина, при этом степень альбуминурия уменьшалась при назначении блокатор к рецептору ЭТ_A [38]. Роль ЭТ 1 в повреждении подоцитов при ХБП была опубликовано в недавних исследованиях [39], ЭТ 1, действуя аутокринно через рецептор ЭТ_A, вызывает нарушение подоцит активный цитоскелет. Мезангиальные клетки способны продуцировать значительное количество ЭТ 1, который увеличивается с помощью вазоактивных веществ, таких как ангиотензин II и вазопрессин, ТФР-β [40] и ФНО α. Эти клетки экспрессируют рецепторы как ЭТ_A, так и ЭТ_B и реагируют на ЭТ 1. ЭТ 1 самостоятельно стимулирует выработку ЭТ 1 мезангиальных клеток [38]. ЭТ 1 вызывает сокращение мезангиальных клетки *in vitro*, в изолированных клубочках [38], что может привести к изменениям клубочковой фильтрации и внутривисцеральной гемодинамике. Стимуляция мезангиальных клеток ЭТ 1 увеличивает экспрессию коллагена типов I и IV, фибронектина, каждый из которых способствует синтезу внеклеточного матрикса и формированию фиброза почечной ткани.

Таким образом, ЭТ 1 оказывает структурно-функциональные изменения бронхолегочной и почечной системы благодаря его широким спектрам воздействия на органы и ткани. Повышение ЭТ 1 в крови является маркером для терапевтической цели, но она требует дальнейшего исследования в клинической практике.

Литература:

1. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., и др. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек. / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Т.118(9). - 2018. - С. 10-16
2. Щербань Н.А., Целуйко С.С., Ландышев Ю.С. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: ее роль в развитии микрогемодинамических нарушений в респираторной системе у нефрологических больных. / Тихоокеанский медицинский журнал. - 2014. - №1. - С 78-81.
3. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А. Изучение возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой филь-

- трации в зависимости от нозологического типа социально-значимых заболеваний. / Клиническая нефрология. N1. – 2019. - С. 32-41.
4. Зготова Н.С. Ранняя диагностика бронхообструктивного синдрома у подростков в условиях центра первичной медико-санитарной помощи №12. / Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева, 2015. - №3 (2). - С. 58.
 5. Yanagisawa M., Kurihara H., and et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988 Mart 31; 332(6163):411-5. DOI:10.1038/332411a0
 6. Kohan D.E. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis*. 1997 Jan; 29(1):2-26. DOI:10. 1016/s0272-6386 (97) 90004-4
 7. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Масенко В.П. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии. / Кардиология. 2000. - 8. - С.13-15.
 8. Dupuis J., Stewart D.J. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation*. 1996 Oct 1; 94(7): P.1578-1584. DOI: 10.1161/01.cir.94.7.1578
 9. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология. - 2000. - №6. - С. 78-85.
 10. Воронина Л.П., Яценко М.К., Трубников Г.А. и др. Роль эндотелина-1 в развитии хронической обструктивной патологии легких. / Журнал Фундаментальные исследования. - 2004. - №6. - С. 45-46.
 11. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Явлинская В.В Особенности диагностики хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология. Бионика Медиа*. - Москва, 2017. - №1. - С. 18-22
 12. Chih-Cheng Lai., Che-Hsiung Wu., Ya-Hui Wang. The association between COPD and outcomes of patients with advanced chronic kidney disease. / *International Journal of COPD*. 2018;13. P. 2899-2905.
 13. Кинвандун И.Г., Какеев Б.А., Сабиров И.С., Муркамиллов И.Т. Нейрогормональный статус и состояние внутривисцеральной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких, осложненной легочной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью (обзор литературы). / *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. - 2018. - №5. - С. 52-55.
 14. Spiropoulos K., Trakada G., Nikolaou E. Endothelin-1 levels in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Respir Med*. 2003. Aug; 97(8):983-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00129-X](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00129-X)
 15. Rolan M., Bhowmik A., Sapsford R.J., et al. (2001) Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 56:3035. doi.org/10.1136/thorax.56.10.819a.
 16. Sofia M., Maniscalco M., Celentano L and et al. Abnormalities of renal endothelin during acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(4): P. 321-327. DOI:10.1006/pupt.2001.0303
 17. Леонова Е.И. Эндотелиальная дисфункция при интерстициальных заболеваниях легких. *Практическая пульмонология* №3. - 2017. - С. 66-72.
 18. Hironori M., Nobuo Yamada and et al. The effects of endothelin-1 on degranulation, cytokine, and growth factor production by skinderived mast cell. *Eur. J. Immunol*. 2004. 34: P. 1910-1919.
 19. Agata K., Paulina K., and et al. The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015; 63: P. 41-52.doi: 10.1007/s00005-014-0310-1.
 20. Shahar I., Fireman E., Topilsky M and et al: Effect of endothelin-1 on alpha smooth muscle actin expression and on alveolar fibroblast proliferation in interstitial lung diseases. *Int J Immunopharmacol*. 1999, 21: P. 759-775.
 21. Helset E., Lindal S., Olsen R., Myklebust R., Jorgensen L: Endothelin-1 causes sequential trapping of platelets and neutrophils in pulmonary microcirculation in rats. *Am J Physiol*. 1996, 271: P. 538-546.
 22. Glassberg M.K., Ergul A., Wanner A., Puett D: Endothelin-1 promotes mitogenesis in airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994, 10:P. 316-321.
 23. Полунина О.С., Севостьянова И.В., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П. Биохимические и генетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. *Журн. Кубанский научный медицинский вестник* № 1 (143) 2014. Стр. 136-139.
 24. Небесная Е.Ю. Влияние окислительного стресса на регуляцию сосудистого тонуса. *Журнал Международный студенческий научный вестник*. N 6.n2017 С. 165.
 25. Borissova A.M., Tankova T., Kirilov G and et al. The effect of smoking on peripheral insulin sensitivity and plasma endothelin level. *Diabetes & Metabolism Vol 30, N2 avril 2004*. P. 147-152. Doi: DM-04-2004-30-2-1262-3636-1010 19-ART5.
 26. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. / *Журнал пульмонология*. - Т. 26 (4) 2016. - С. 399-421.
 27. Ong A.C., Jowett T.P., et al. An endothelin-1 mediated autocrine growth loop involved in human renal tubular regeneration. *Kidney Int*. 1995, 48: P. 390-401.
 28. Aguirre J.T., Morrell N.W and et al. Vascular remodeling and ET-1 expression in rat strains with different responses to chronic hypoxia. *Am J Physiol*. 2000, 278: P. 981-987.
 29. Adrian H. Chester and Magdi H. Yacoub. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014 (2):P. 62-78. Doi:10.5339/ gcsp.2014.29
 30. Hill N.S., Warburton R.R., Pietras L., Klinger J.R: Nonspecific endothelin-receptor antagonist blunts monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol*. 1997, 83: P. 1209-1215.

-
31. Курапова М.В., Низямова А.Р., Ромашева Е.П., Давыдкин И.Л. Самарский Известия Самарского научного центра Российской академии наук, том 15, №3(6), 2013
32. Neeraj Dhaun., Jane Goddard., David J. Webb. The Endothelin System and Its Antagonism in Chronic Kidney Disease. JASN April 2006, 17(4) P. 943-955; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2005121256>
33. Majid Kalani. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2008 Oct; 4(5): P. 1061-1068.
34. Douglas-Denton R.N., McNamara B.J., Hoy W.E. et al. Does nephron number matter in the development of kidney disease? // Ethn. Dis. 2006. Vol. 16 (2 Suppl 2). P. 40-45.
35. Tomoko Usui., Eiichiro Kanda., Chiho Iseki. Observation period for changes in proteinuria and risk prediction of end-stage renal disease in general population. Nephrology (Carlton). 2018 Sep;23(9): P.821-829. doi: 10.1111/nep.13093
36. X.Carmen De Miguel, Joshua S. Speed, Malgorzata Kasztan and *et al.* Endothelin-1 and the kidney: new perspectives and recent findings. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016 Jan; 25(1): P. 35-41.doi: 10.1097/MNH.0000000000000185
37. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Фомин В.В., Шилов Е.М., Лысенко Л.В. Острый гломерулонефрит в XXI в. Терапевтический архив. Т. 87(6). 2015. - С. 4-9.
38. Saleh M.A., Boesen E.I., Pollock J.S., Savin V.J., Pollock D.M. Endothelin-1 increases glomerular permeability and inflammation independent of blood pressure in the rat. Hypertension. 2010 Nov; 56(5): P. 942-949. doi:10.1161/Hypertensionaha.110.156570. Epub 2010 Sep 7.
39. Fligny C., Barton M., Tharaux P.L. Endothelin and podocyte injury in chronic kidney disease. Contrib Nephrol. 2011; 172: 120-138. doi: 10.1159/000328692. Epub 2011 Aug 30. DOI: 10.1159/000328692
40. Morigi M., Buelli S., Zanchi C., Shigatoxin-induced endothelin-1 expression in cultured podocytes autocrinally mediates actin remodeling. Am J Pathol. 2006 Dec; 169(6): P.1965-1975. DOI:10.2353/ajpath.2006.051331.
-