

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

УДК: 616-021

ЭФФЕКТЫ ЭНДОТЕЛИНА-1 В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ДРУГИХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

THE EFFECTS OF ENDOTHELIN 1 IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF METABOLIC SYNDROME AND SOCIALLY SIGNIFICANT NON-COMMUNICABLE DISEASES (REVIEW OF LITERATURE)

Т.П. Голивец¹, Д.Г. Дубоносова^{1,3}, О.А. Осипова¹, Г.Д. Петрова^{1,2}
T.P. Golivets¹, D.G. Dubonosova^{1,3}, O.A. Osipova¹, G.D. Petrova^{1,2}

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

²⁾ ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9

³⁾ ОГБУЗ «Городская поликлиника № 8 города Белгорода», Россия, 308036, ул. Есенина 8б

¹⁾ Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobeda St., 85

²⁾ Belgorod regional clinical hospital of Prelate Iosaf
Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

³⁾ Polyclinic № 8 of the city of Belgorod, Russia, 308036, Esenina St., 8b

E-mail: golivets@ya.ru, diannochka@list.ru, osipova@bsu.edu.ru, gala-cardio@yandex.ru

Аннотация

В статье рассмотрены отдельные аспекты патогенеза дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме. По данным ряда доступных литературных источников обобщена информация о патофизиологической роли эндотелиального пептида – эндотелина-1, как одного из известных маркеров сосудистых и метаболических нарушений, обладающего мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами. Показана связующая роль инсулинорезистентности в повышении активности эндотелина-1. Проанализирована патогенетическая связь между промоторными эффектами эндотелина-1 и развитием онкологических заболеваний. Обосновано, что любое изменение показателей эндотелина-1 в сторону повышения по праву можно рассматривать как проявление дисфункции эндотелия как у пациентов с метаболическим синдромом, так и другими социально значимыми хроническими неинфекционными заболеваниями. Исследование уровня эндотелина-1 для оценки состояния эндотелия на ранних стадиях развития заболеваний имеет диагностическое и прогностическое значение. Сделано заключение, что эндотелиальная дисфункция остается одним из наиболее изучаемых факторов в развитии сердечно-сосудистых катастроф и в то же время еще недостаточно исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины. Несмотря на существенное число проведенных исследований по изучению эффектов эндотелина-1, отдельные из них до сих пор остаются не до конца изученными, а многие – неизвестными. Вопрос о том, ка-



кую нишу занимает эндотелин-1 в патогенезе метаболического синдрома и его осложнений, по-прежнему остается дискуссионным, что определяет актуальность дальнейших исследований в этой области. Представляется перспективной разработка мероприятий эффективной медикаментозной терапии на основе антагонистов эндотелина-1 для профилактики сердечно-сосудистых осложнений метаболического синдрома, что особенно актуально для пациентов молодого возраста.

Abstract

In the article discusses questions of the pathogenesis of endothelial dysfunction in metabolic syndrome. According to some available literature sources summarize the pathophysiological role of endothelium - derived peptide endothelin-1, has potent vasoconstrictor and mitogenic properties and is one of the known markers of vascular and metabolic disorders. Shows the bridging role of insulin resistance in increasing the activity of endothelin-1. Analyzed the pathogenetic link between the effects of endothelin-1 and cancer in patients with the metabolic syndrome. It is proved that any change in indicators of endothelin-1 in the upward direction can rightly be seen as a manifestation of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome and other socially significant chronic non-communicable diseases. It is concluded that endothelial dysfunction is one of the most studied factors in the development of cardiovascular catastrophes, and at the same time the least explored sections of experimental and clinical medicine. Despite the significant number of studies on the effects of endothelin-1, some of them are still not fully understood, and many unknown. The question of what niche of endothelin-1 in the pathogenesis of metabolic syndrome and its complications remains debatable, what determines the relevance of further research in this area. Seems to be a promising development of measures of effective medication therapy based on antagonists of endothelin-1, which is important for the prevention of cardiovascular complications in patients with MS at a young age.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, хронические неинфекционные заболевания, онкологические заболевания.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, endothelial dysfunction, endothelin-1, socially significant chronic non-communicable diseases, cancers.

Введение

Проблема метаболического синдрома (МС) прочно заняла одно из лидирующих мест среди самых актуальных для популяционного здоровья как России, так и ряда развитых стран мира. Ученые, занимающиеся проблемой МС, рассматривают его как предстadium атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа (СД2), что нашло подтверждение в целом ряде клинических и экспериментальных исследований [Alberti, 2009]. Установлено, что МС существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), который по данным литературы возрастает в 2–4 раза [Alexander et al., 2003]. Медико-социальная значимость проблемы МС, как заключают эксперты ВОЗ, связана с ранним выявлением детерминант метаболического риска ССЗ, создании стратегии профилактики, основанной на знаниях специфических факторов для каждой популяции (этнические, генетические, социальные и т. д.) [Simmons et al., 2010]. В настоящее время МС рассматривается как концепция, фокусирующая внимание на многофакторных проблемах здравоохранения, в основе которой лежит принцип поиска путей первичной профилактики ожирения, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа (СД2) и их последствий.

Особую тревогу вызывает все чаще наблюдаемый факт регистрации признаков МС у пациентов молодого возраста. Проведенные исследования свидетельствуют, что эта патология в последнее время демонстрирует устойчивый рост даже среди подростков. По сведениям литературных источников, МС диагностируется у половины подростков с ожирением [Weiss et al., 2004]. По данным ученых из Университета Дж. Вашингтона (Сиэтл), в период с 1994 по 2004 гг. частота МС среди подростков возросла с 4.2% до 6.4% [Keskin et al., 2005]. В отдельных исследованиях показано, что у некоторых молодых пациентов в возрастных группах до 25 лет, несмотря на еще нормальные показатели индекса массы

тела (ИМТ), имели место начальные проявления МС. Авторы свидетельствуют, что у этих пациентов были выявлены избыточная толщина подлопаточной и плечевой кожных складок и увеличение окружности талии (ОТ) как следствие инсулинорезистентности (ИР) [Madeira et al., 2013]. Более того, в литературе имеется немало сведений о довольно раннем развитии сердечно-сосудистых осложнений МС. Например, по опубликованным данным Zarich et al. [2006] у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) до 45 лет, частота встречаемости МС составляла около 66%.

Установлено, что довольно ранним проявлением МС является эндотелиальная дисфункция (ЭД) и она может иметь прогностическое значение, поскольку предшествует развитию клинических проявлений заболевания [Vasjuk et al. 2007]. В литературе опубликованы результаты ряда экспериментальных и клинических работ, которые убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии ССЗ [Покровский и соавт., 2011; Денисюк и соавт., 2015]. Анализируя данные литературы, можно отметить, что роль ЭД широко изучалась в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), легочной гипертензии (ЛГ) [Тарасов и др., 2014; Okumura, Cheng, 2012; Silva et al., 2012]. На сегодняшний день сформулирована концепция ЭД как центрального звена в патогенезе многих хронических болезней. В то же время исследование функции эндотелия у пациентов с МС, как считают некоторые авторы, пока еще находится на этапах начального изучения [Мкртумян и др., 2008].

По мере изучения ЭД возрастал интерес исследователей к эндотелину-1 (ЭТ-1) как одному из главных ее маркеров [Визир, Березин, 2003]. Вопрос о том, какую нишу занимает ЭТ-1 в патогенезе МС и его осложнений, также остается дискуссионным.

Целью данного обзора явилось обобщение и анализ ряда работ, посвященных изучению механизмов ЭД при МС, роли ЭТ-1 в развитии кардиоваскулярной патологии у пациентов с МС и его значение в формировании социально значимых хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Спорные вопросы патогенеза эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме

Существует устоявшееся мнение, что основой патогенеза практически всех компонентов МС, а также предиктором его сердечно-сосудистых осложнений, является ИР и сопутствующая ей компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [DIAMAP, 2010]. Эти факторы ведут к развитию дислипидемии, активации симпатоадреналовой системы, ряду гормональных и метаболических нарушений, тесно ассоциированных с ЭД, при этом оказывая как прямое, так и опосредованное атерогенное воздействие на стенки сосудов [Чазова, Мычка, 2000]. Установлено, что у пациентов с МС эндотелий участвует в механизмах стимуляции синтеза адипокинов и провоспалительных цитокинов, повышении уровня неэстерифицированных свободных жирных кислот (НЭЖК), которые вызывают окислительный стресс и приводят к понижению уровня фактора релаксации эндотелия – оксида азота (NO) [Galili et al., 2007]. Также связь между МС и ЭД осуществляется косвенно через участие эндотелия в патогенезе развития составляющих МС компонентов: сахарного диабета 2 типа (СД2), АГ и гиперлипидемии.

Нужно отметить, что до настоящего времени практически не получено доказательных данных в пользу первичной или вторичной роли ЭД в генезе ИР, и причинно-следственные связи этих процессов до настоящего времени изучены не до конца. По этому поводу в литературе обсуждались две точки зрения, в том числе и о причине эндотелиопатии при МС [Шестакова, 2001]. Так, одни исследователи считают, что ЭД является патогенетическим следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР. Например, при АГ в результате повышенного давления на стенки сосудов происходит механическое повреждение клеток эндотелия и повышается продукция ими сосудосужива-



ющего ЭТ-1. Дислипидемия дает начало формированию атеромы, а гипергликемия, в свою очередь, активирует процессы перекисного окисления, угнетая вазодилатирующую функцию эндотелия. Кроме того, как установлено в исследованиях, при гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент – протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудов для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Все эти патологические процессы в итоге приводят к ремоделированию стенок сосудов [Шестакова, 2001].

Другая гипотеза заключается в том, что ЭД является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, АГ, дислипидемии). Механизм развития ИР в таком случае объясняется нарушением трансэндотелиального транспорта инсулина. В частности, при первичном дефекте эндотелиальных клеток инсулин не может проникнуть через поврежденный эндотелий, попасть в межклеточное пространство и соединиться со своими рецепторами. Следовательно, в таком случае может развиваться состояние ИР, которое будет вторичным по отношению к исходной ЭД. Тем не менее, несмотря на отсутствие доказательных данных в пользу первичной или вторичной роли ЭД в генезе ИР, авторы публикации приходят к заключению, что ЭД является первым звеном в развитии атеросклероза, связанного с синдромом ИР, и этот факт остается неоспоримым [Шестакова, 2001].

В последние годы проведено большое количество исследований по изучению ЭД у пациентов с признаками МС [Meigs et al., 2000]. Полученные в ходе исследования данные подтвердили, что ЭД, которая характерна для многих больных МС, является маркером не только сосудистых, но и метаболических нарушений [Lobato, 2012].

Таким образом, ссылаясь на результаты многочисленных исследований, есть все основания полагать, что ЭД и МС в патогенетическом аспекте являются прочно ассоциированными состояниями и роль ЭД в порочном круге формирования МС бесспорна. ЭД по праву является одним из основных патогенетических факторов развития и прогрессирования ССЗ, рассматриваемых в аспекте МС. Все его компоненты (АГ, гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, факторы воспаления) усугубляют дисфункцию эндотелиальных клеток, значительно увеличивая риск ССЗ, а устранение или даже коррекция этих факторов, безусловно, будут способствовать улучшению функции эндотелия [Шестакова, 2001; Шестакова, Дедов, 2009].

Поиск путей терапевтического воздействия на эндотелий с целью профилактики или уменьшения повреждений сосудистой стенки по-прежнему остается наиболее перспективным направлением в предупреждении и лечении атеросклероза и ССЗ, в том числе и у пациентов с МС.

Эндотелий как эндокринная железа

Как известно, эндотелий (Э) представляет собой пограничный слой клеток между кровью и мышечным слоем сосуда. Физиологическая роль этой важнейшей тканевой структуры состоит в регуляции транскапиллярной проницаемости, транспорта растворенных веществ в клетках сосудистой стенки, механизмов диффузии воды, ионов, продуктов метаболизма. Э обеспечивает непрерывность кровотока, регулирует гидростатическое давление в сосудах, реагирует на механическое воздействие текущей жидкости, кровяное давление и ответное напряжение, создаваемое мышечным слоем сосуда. Э также осуществляет воспроизведение хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение сосудистой стенки. По сути, Э сосудов – это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз.

Многочисленные исследования последних лет существенно расширили классические представления о сосудистом Э как об анатомическом барьере. Установлено, что клетки Э или эндотелиоциты обладают разносторонними эндокринными свойствами, что характерно для диффузной эндокринной системы, вырабатывающей гистогормоны. Про-

дуцируя различные биологически активные вещества (БАВ), Э принимает непосредственное участие в регуляции тромбоцитарного и плазменного гемостаза, атромбогенности сосудистой стенки, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза, поддержании сосудистого тонуса, регулирует окисление липидов, проявляя и метаболическую активность. Характерной особенностью синтетической функции эндотелия является строгая сбалансированность между выработкой веществ, относящихся к разным классам: прокоагулянты/антикоагулянты, проагреганты/антиагреганты, вазоконстрикторы/вазодилататоры [Versari, Daghini, et al., 2009].

В то же время, как показано в исследованиях, Э весьма чувствителен к повреждениям при воздействии различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке: это реактивные свободные радикалы, окисленные липопротеины низкой плотности, высокое гидростатическое давление (при АГ), гипергликемия (при СД), следствием которых может быть повышенная агрегация и адгезия циркулирующих клеток крови, развитие тромбоза, оседание липидных конгломератов [Каде и др., 2011]. Все эти факторы приводят к дисфункции эндотелия как эндокринного органа и к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [Шестакова, 2001].

Зарубежными исследователями были опубликованы работы, в которых сообщалось, что, несмотря на анатомическое подобие, Э коронарных сосудов, легочных, церебральных и др. существенно различается по генной и биохимической специфичности, типам рецепторов, набору белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров и др. Соответственно, патологические явления также избирательно развиваются в органах структурах клеток Э. Авторами было показано, что Э, выстилающий сосуды различных органов, неодинаково чувствителен к формированию атеросклероза, ишемическим нарушениям, и такие особенности имеют свое значение при формировании ЭД [Barton et al., 1997; Anwaar, et al., 1998].

Известно, что при сохранной функции Э преобладают его физиологические свойства: сосудорасширяющее, антикоагулянтное, противовоспалительное. В ходе многочисленных исследований установлено, что при повреждении Э отмечается активное изменение равновесия в противоположную сторону за счет нарушения выработки вазоактивных веществ и активации факторов, обладающих вазоконстрикторными свойствами, к которым относятся и эндотелины. В свете современных представлений ЭД – это нарушение баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными факторами, ингибиторами факторов роста и их стимуляторами [Li, Forstermann, 2000]. По обобщенным литературным данным, причинами ЭД могут быть: возрастная гормональная перестройка, ишемия тканей, повреждение под воздействием свободных радикалов, дислипидопроteinемия, влияние цитокинов, гипергомоцистеинемия, гиперкалиемия, воздействие токсинов (экзогенных или эндогенных), АГ [Tsai et al., 2003; Koberts, Porter, 2013.].

К настоящему времени известны несколько методов определения функционального состояния эндотелия. Они заключаются в непосредственном определении уровня БАВ в сыворотке крови и проведении функциональных проб для оценки эндотелийзависимой вазодилатации. Например, в качестве одного из показателей ЭД сегодня рассматривается недостаточная выработка оксида азота (NO) клетками эндотелия [Huang, 2009; Jianping, 2011; SimLo, 2011]. Известно, что NO – основной эндотелиальный фактор релаксации гладких мышц сосудов, таким образом участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки [Bi'e Tan, 2012]. При сохранной функции эндотелия происходит непрерывный базальный синтез NO, который участвует в регуляции сократительной активности миокарда, пролиферации клеток и свертываемости крови.

Кроме выше указанного, одним из обнаруженных вазодилатирующих эндотелиальных факторов является простаглицлин (П), который способствует расширению сосудов за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, что



приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и к увеличению образования в них циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Рецепторы П расположены в основном в ГМК артерий, в венозных сосудах эти рецепторы не обнаружены. Главным источником П в сердце является Э коронарных артерий. П обладает следующими свойствами: расширяет сосуды, в том числе коронарные артерии; тормозит агрегацию тромбоцитов; обладает кардиопротекторным действием, в частности, ограничивает зону инфаркта миокарда в ранней его стадии; уменьшает потерю богатых энергией нуклеотидов в ишемизированном миокарде и предотвращает накопление в нем лактата и пирувата; снижает накопление артериальной стенкой липидов и, таким образом, проявляет антиатеросклеротический эффект. Пусковым фактором для синтеза П эндотелиальными клетками является повреждение Э, а также появление в кровотоке тромбина. Как показано в исследованиях, при адгезии тромбоцитов к месту поврежденного сосуда из них выделяется тромбоксан, одновременно с этим из эндотелиальных клеток выделяется П, ограничивая или предотвращая процесс тромбообразования [Панченко, 2000].

Следующим веществом, продуцируемым клетками Э и также обладающим вазодилатирующими свойствами, является эндотелийзависимый фактор гиперполяризации, который представляет собой субстанцию, по биохимическим свойствам идентичную брадикинину. Выделение данного фактора вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что приводит к расслаблению сосудов. Считается, что при снижении секреции NO этот фактор компенсаторно обуславливает регуляцию тонуса сосудов [Маянская и др., 2005].

Наименее изученным вазоактивным пептидом, который вырабатывается Э, является аденомедулин. Он оказывает прямое вазодилатирующее действие на ГМК сосудов за счет увеличения продукции цАМФ в результате активации аденилатциклазы. Установлено, что уровень аденомедулина в крови повышается у пациентов при сердечной недостаточности, АГ, обструктивных болезнях легких [Hay et al., 2011].

Как показали исследования, непременным атрибутом ЭД является гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [Dzau VJ., 1993]. Установлено, что на мембране эндотелиоцитов расположена основная часть ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Повышенная активность АПФ является катализатором распада брадикинина с формированием его относительного дефицита. При отсутствии адекватной стимуляции брадикининовых β_2 -рецепторов клеток Э снижается синтез NO и повышается тонус ГМК сосудов. С другой стороны, участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина II (АТ II), который сам по себе является мощным вазоконстриктором посредством стимуляции рецепторов АТ-II типа 1 (АТ1) и, кроме того, стимулирует высвобождение ЭТ-1, являющегося одним из основных факторов регуляции сосудистого тонуса и в диагностическом плане значимым маркером ДЭ. Следует заметить, что в настоящее время существуют лабораторные методики определения в крови практически всех БАВ, образующихся в Э, но не все показатели имеют диагностическую ценность, так как значительная часть маркеров ЭД образуется не только в Э, но и в других клетках.

Физиологические и патологические эффекты эндотелина-1

Эндотелины в целом представлены группой биологически активных пептидов с большим количеством эффектов и являются одними из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия. Они, как упоминалось, являются представителями наиболее мощных вазоконстрикторных веществ. Их семейство состоит, по крайней мере, из трех сходных по структуре пептидов: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3, при этом только первый тип синтезируется эндотелиальными клетками [Ватутин и соавт., 2006].

На сегодняшний день существуют представления о прямых и непрямых эффектах эндотелинов. К прямым эффектам относится воздействие на гладкие мышцы сосудов. При этом происходит вазоконстрикция, активация митогенеза, пролиферация клеток и фиброз

интимы с повышением жесткости сосудов [Дремина и соавт., 2016]. К опосредованным – высвобождение из эндотелия вазоактивных факторов (NO, простаглицлина и натрийуретического пептида предсердий), приводящих к релаксации сосудов.

Самым изученным представителем белков этого класса является ЭТ-1. История его такова: в 1988 г. японский исследователь М. Янагасава с коллегами опубликовали в «Nature» статью о новом эндотелиальном пептиде, активно сокращающем сосудистые клетки. Согласно описанию, ЭТ-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. По химической структуре он сходен с высокотоксичным ядом змеи семейства *Atractaspis* сарафотоксином – эндогенным модулятором потенциалзависимых натриевых каналов. ЭТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но, в отличие от других эндотелинов (ЭТ-2, ЭТ-3), может синтезироваться в ГМК сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, тканевых базофилах. В физиологических условиях концентрация ЭТ-1 в плазме очень мала, что связано, прежде всего, с ингибированием его синтеза NO и простаглицлином PGI₂ [Park et al., 2007]. Основными физиологическими эффектами ЭТ-1 являются системная и легочная вазоконстрикция, положительный хроно- и инотропный эффект, а также участие в регуляции почечного кровотока [Luz-Rodrigues, 2003]. Нормальный диапазон циркулирующего ЭТ-1 составляет 1.41 ± 0.50 пг/мл (менее 0.26 фмоль/л) [Shichiri et al., 1990].

Секреция ЭТ-1 происходит в ответ на любое локальное изменение условий кровотока [Juan et al., 2007]. К стимулирующим факторам его образования относятся механические стрессовые факторы, гипоксия, ишемия, избыточная продукция фактора некроза опухоли (ФНО- α), других цитокинов. ЭТ-1 также синтезируется в ответ на секрецию тромбина, адреналина, ангиотензина, инсулина, интерлейкинов, клеточных факторов роста и др. К ингибиторам синтеза ЭТ-1 относят натрийуретические пептиды.

Как правило, для реализации своей функции ЭТ-1 связывается с двумя типами рецепторов: типа А (ЭТА), локализующимися на ГМК сосудов, и типа В (ЭТВ), локализующимися на эндотелиальных и ГМК, активация именно этих рецепторов вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Установлено, что в физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на ГМК, вызывая их стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию меди [Chen et al., 2006]. Таким образом, при помощи одного и того же фактора регулируются две противоположные сосудистые реакции (дилатация и констрикция), управляемые механизмом обратной связи [Rossi et al., 1999].

ЭТ-1, являясь мощным вазоконстриктором со сложной системой регуляции, считается одним из медиаторов патологических состояний. Нужно заметить, что ЭТ-1 в 100 раз более активен, чем АТ II. В последнее время этот полипептид представляет особый интерес, так как повышенная экспрессия ЭТ-1 считается установленным патогенетическим фактором развития ССЗ [Bohm, Pernow, 2007]. Так, по данным некоторых авторов, уровень ЭТ-1 прямо коррелирует со степенью поражения коронарного русла и тяжестью ИБС [Lutaj M.I., 2004]. Возрастающий интерес к нему связан с ярко выраженным вазоконстрикторным действием. Например, изменения артериального давления вызываются дозами ЭТ-1 в одну миллионную часть миллиграмма [Антошина, Михалевич, 2005]. Клинические исследования подтвердили достоверное повышение уровня ЭТ-1 у больных с АГ, острой ишемией миокарда, врожденными пороками сердца (ВПС), хроническими неспецифическими заболеваниями легких, первичной легочной гипертензией (ЛГ) и резидуальной ЛГ после радикальной хирургической коррекции пороков сердца [Беленков, Чазова, 1999]. В настоящее время ЭТ-1 рассматривают в качестве одной из возможных причин в развитии и самоподдержании АГ. В подтверждение Чулковым и соавт. [2015] получены результаты, согласно которым наиболее повышенные уровни ЭТ-1 выявлены в сыворотке крови пациентов с изолированной АГ по сравнению с пациентами с МС, АО, но без АГ.



Также установлено, что ЭТ-1 или вазопрессорный пептид играет ключевую роль не только в вазоконстрикции, но и в нарушении адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов и лейкоцитов крови [Obineche Enyoma, 2010; Petrescu, 2010]. Исследования показали, что ЭТ-1 способствует ряду и других патологических явлений, включая воспаление [Yang et al., 2004], фиброз и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), пролиферацию ГМК и фибробластов посредством стимуляции освобождения митогенных факторов (PDGF – фактор роста тромбоцитарного происхождения; FGF – фактор роста фибробластов и др.), уровень которых возрастает в 3–10 раз [Mendizábal et al., 2013; Wang et al., 2015].

В свое время интересные результаты получены в исследовании Oliver et al. [1991] о том, что инсулин способен стимулировать продукцию ЭТ-1 в эндотелиальных клетках. Затем в исследовании Wolpert et al. [1993] было подтверждено, что инсулин действительно способен модулировать уровень циркулирующего ЭТ-1. Последующие работы по изучению кровообращения в скелетных мышцах сообщили, что инсулин стимулирует также и продукцию NO как мощного эндотелиального вазодилататора [Cardillo et al., 1999]. В конечном итоге было показано, что инсулин имеет следующее действие на кровеносные сосуды: он индуцирует ЭТ-1 опосредованную вазоконстрикцию, но только при ингибировании NO-синтазы [Verma et al., 2001]. В последние годы, согласно исследованиям Tesauro et al. [2009], стало известно, что активация рецепторов инсулина 1-го типа приводит к выделению ЭТ-1, который достоверно усиливает ИР, увеличивает оксидативный стресс, снижает биодоступность NO и способствует атерогенезу. Исследования такого рода убедительно свидетельствуют о причастности ЭТ-1 к развитию и прогрессированию МС. В ходе клинических наблюдений установлено, что повышение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови достоверно коррелирует с известными компонентами МС: повышенным систолическим АД, абдоминальным ожирением, сниженным уровнем холестерина высокой плотности (ЛПВП) и нарушенным уровнем глюкозы в крови натощак. Сообщается также о существенно повышенном уровне ЭТ-1 у пациентов с СД2 [Смирнова и др., 2014; Smirnova et al., 2013].

Дополнительно к указанным эффектам описаны наблюдения, где в экспериментальных условиях ЭТ-1 провоцировал развитие приступа бронхиальной астмы (БА), демонстрируя свои бронхоконстрикторные свойства [Sharp et al., 2013]. Клинические наблюдения подтверждают, что у пациентов с БА, не имеющих признаков МС, были выявлены повышенные концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови, что указывает на возможную роль ЭТ-1 в генезе БА [Космынина, 2015]. Однако до настоящего времени роль ЭТ-1 в развитии и течении БА при МС пока еще изучена недостаточно.

Роль ЭТ-1 в ремоделировании левого желудочка

Как известно, ГЛЖ – серьезный независимый прогностический фактор сердечно-сосудистой летальности. По данным популяционных исследований Беленкова и соавт. [2000], в возрастных группах населения от 35 до 64 лет после выявления электрокардиографических признаков ГЛЖ 5-летняя летальность достигала 35% у мужчин и 20% у женщин. В зарубежных исследованиях еще в конце прошлого столетия было показано, что ЭТ-1 опосредует небольшое снижение систолической функции и выраженные нарушения диастолической функции на фоне установленной ранее ГЛЖ [Schunkert et al., 1999]. По данным последующих исследований Yang et al. [2004], на фоне повышенного уровня ЭТ-1 отмечалось увеличение размеров миокарда левого желудочка (ЛЖ), воспалительная его инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами, что предположительно может вести к развитию дилатационной кардиомиопатии. Анализируя данные литературы, есть основания полагать, что ЭТ-1 активирует функцию фибробластов миокарда, способствуя фиброзу и развитию гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. Как демонстрируют результаты клинических исследований последних лет, у пациентов с ГЛЖ на фоне АГ по сравнению с пациентами без ГЛЖ наблюдается существенное повышение маркеров дисфункции



эндотелия, особенно ЭТ-1. Эти данные могут свидетельствовать о значимой роли ЭТ-1 не только в генезе собственно АГ, но и самостоятельного поражения миокарда ЛЖ как органа-мишени [Аксенова, 2013].

Обобщая результаты многочисленных исследований, есть основания полагать, что патологическое ремоделирование артерий и ГЛЖ в сочетании с более ранним и выраженным развитием атеросклероза при МС будут более выражены, чем при эссенциальной АГ. Это объясняется тем, что в норме вазодилатирующие и антиатерогенные свойства инсулина обеспечиваются активацией секреции NO. В условиях ИР этот механизм не работает и происходит повышение активности ЭТ-1 и митоген-активированной протеинкиназы. Кроме того, при компенсаторной гиперинсулинемии усиливаются и митогенные свойства самого инсулина, которые проявляются в его способности стимулировать клеточный рост, пролиферацию и миграцию ГМК в артериальной стенке, что приводит к ее утолщению.

Наконец, стимулированная избыточной секрецией инсулина РААС усугубляет состояние инсулинорезистентности, в итоге формируется порочный круг факторов, ведущих к стойкому повышению АД и в совокупности формирующих основу для сосудистого ремоделирования [Чазова, Мычка, 2004]. Предполагают, что повышение АТ-II и ЭТ-1 происходит через активацию рецептора АТ-II типа 1 (АТ1), при этом стимулированная продукция воспалительных цитокинов приводит к увеличению активности макрофагов и свободных радикалов, которые вызывают оксидативный стресс в миоцитах и ГМК [Heeneman et al., 2007]. Как считают авторы отдельных публикаций, эти процессы не только индуцируют апоптоз и некроз миоцитов, но также стимулируют пролиферацию и миграцию ГМК, приводящую к атеросклеротическому поражению сосудов, что потенциально увеличивает частоту ИМ [Goldberg, Dansky, 2006]. Таким образом, у пациентов с МС активная РААС и ЭТ-1 практически одновременно вовлекаются в механизм сосудистого и сердечного ремоделирования, что осложняется прогрессированием дисфункции левого желудочка.

Полученные в исследованиях данные формируют основу для потенциальной разработки и терапевтического использования антагонистов ЭТ-1 с целью предотвращения развития отдаленных осложнений атерогенеза [Zolk et al., 2002].

ЭТ-1 в развитии онкологических заболеваний

В литературе не редко обсуждается вопрос о повышенном риске развития злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов с МС по причине ассоциации между компонентами МС и этиологическими критериями рака, установленными для отдельных его локализаций [Zhou et al., 2007]. В частности, есть сообщения об ассоциации дислипидемии, гипергликемии и раком легкого [Calle et al., 2003], а также раком молочной железы и неходжкинской лимфомой [Larsson, Wolk., 2007], которые были в значительной степени связаны с низким уровнем ЛПВП. Исследования также показали, что наличие ожирения достоверно ассоциировано с раком кардиального отдела желудка, холангиокарциномой, аденокарциномой пищевода, [Calle et al., 2003], множественной миеломой и В-клеточной лимфомой у мужчин [Larsson, Wolk, 2007] и раком молочной железы у женщин [Calle et al., 2003]. В свою очередь, СД2 рассматривается отдельными авторами как предиктор смертности от рака толстой кишки, поджелудочной железы, легких и молочной железы у женщин, а также рака печени и мочевого пузыря у мужчин [Braun et al., 2011]. Клинические наблюдения демонстрируют, что у онкологических больных с ожирением, как правило, имеется тенденция к более широкому распространению опухоли, ранним рецидивам ЗНО после лечения и более низкому уровню выживаемости [Pavelka et al., 2007]. При этом, как считают исследователи, увеличение циркулирующих уровней ЭТ-1 - наиболее вероятная связь между МС и ЗНО. К примеру, по результатам одного из проведенных исследований было сделано заключение, что повышенный уровень продукции ЭТ-1 может приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [Lu et al., 2014].



Обобщая результаты ряда наблюдений, можно полагать, что ЭТ-1 занимает определенную нишу и в канцерогенезе, способствуя развитию, прогрессированию и метастазированию рака путем подавления апоптоза и усиления митоза и ангиогенеза опухолевых клеток [Grant et al., 2003; Klein et al., 2004]. Так, в исследовании Eberl et al. [2000] было показано, что ЭТ-1 защищает клетки карциномы толстой кишки от апоптоза.

В целом, анализируя данные литературы, можно заключить, что стимулирующая роль эндотелинов в онкологическом процессе может быть вполне обоснованной. Доказательную базу имеют проведенные исследования *in vitro*, которые показали, что ЭТ-1 служит митогеном в клетках колоректального рака, рака яичников, рака предстательной железы, эпителиальных опухолей, а также в клетках саркомы и меланомы [Grant et al., 2003]. По-видимому, он также участвует и в стимуляции процессов ангиогенеза в опухоли, что существенно отражается на степени злокачественности онкологического процесса [Grant et al., 2003; Klein et al., 2004].

Заключение

Изменение лабораторных показателей в сторону повышения уровня ЭТ-1 по праву можно рассматривать как проявление ЭД не только у пациентов с МС, но и при других социально значимых хронических неинфекционных заболеваниях, к которым относятся болезни ССС, онкологические заболевания, болезни бронхолегочной системы. Исследование уровня ЭТ-1 для оценки состояния эндотелия на ранних стадиях развития заболеваний имеет диагностическое и прогностическое значение. Однако несмотря на существенное число исследований, отдельные эффекты ЭТ-1 до сих пор остаются не до конца изученными, а многие – неизвестными. Несмотря на всю важность проблемы, ЭД остается одним из наиболее изучаемых факторов сердечно-сосудистых катастроф и в то же время наименее исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины. Вопрос о том, какую нишу занимает ЭТ-1 в патогенезе МС и его осложнений, по-прежнему остается дискуссионным, что определяет актуальность дальнейших исследований в этой области. Полученные результаты экспериментальных и клинических исследований формируют основу для разработки мероприятий эффективной медикаментозной терапии на основе антагонистов рецепторов ЭТ-1, что особенно важно для пациентов молодого возраста с МС как способ профилактики фатальных осложнений со стороны ССС.

Список литературы References

1. Аксенова Т.А. 2013. Иммунологические нарушения и дисфункция эндотелия как предикторы развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Клиническая лабораторная диагностика. 8: 18–20.
Aksenova T.A. 2013. Immunologicheskie narusheniya i disfunkcija jendotelija kak predikторы razvitija gipertrofii levogo zheludochka u bol'nyh gipertonicheskoy bolezni [Immunological disorders and endothelial dysfunction as predictors of development of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients]. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 8: 18–20. (in Russian)
2. Антошина Н.Л., Михалевич С.И. 2005. Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза. Медицинские новости. 3: 23–28.
Antoshina N.L., Mihalevich S.I. 2005. Sovremennye predstavlenija ob jetiologii i patogeneze gestoza [Modern representations about etiology and pathogenesis of preeclampsia]. Medicinskie novosti. 3: 23–28. (in Russian)
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. 2000. Сердечная недостаточность. 1–4: 135–138.
Belenkov Ju.N., Ageev F.T., Mareev V.Ju. 2000. Serdechnaja nedostatochnost. [Heart failure]. 1–4: 135–138. (in Russian)
4. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. 1999. Первичная легочная гипертензия. – М.: НОЛИДЖ, 144.



Belenkov Ju.N., Chazova I.E. 1999. Pervichnaja legochnaja gipertenzija [Primary pulmonary hypertension]. M.: NOLIDZh, 144. (in Russian)

5. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Демидова А.Л. 2006. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. Укр. кардиол. журн. 1: 101–106.

Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Demidova A.L. 2006. Jendoteliny i serdechno-sosudistaja patologija [Endothelins and cardiovascular disease]. Ukr. kardiolog. zhurn. 1: 101–106. (in Russian)

6. Визир В.А., Березин А.Е. 2003. Роль эндотелина 1 в прогрессировании сердечной недостаточности. Украинский медицинский журнал. 3 (35) V/VI: 5–16.

Vizir V.A., Berezin A.E. 2003. Rol' jendotelina 1 v progressirovanii serdechnoj nedostatochnosti [The role of endothelin 1 in the progression of heart failure]. Ukrainskij medicinskij zhurnal. 3 (35) V/VI: 5–16. (in Russian)

7. Денисюк Т.А., Покровский М.В., Филипова О.В., Гудырев О.С., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Осипова О.А. 2015. Эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при эндотоксининдуцированной эндотелиальной дисфункции. Кубанский научный медицинский вестник. 5 (154): 51–55.

Denisjuk T.A., Pokrovskij M.V., Filipova O.V., Gudyrev O.S., Pokrovskaja T.G., Korokin M.V., Osipova O.A. 2015. Jendotelio- i kardioprotektivnoe dejstvie inhibitorov GMG-KoA-reduktazy pri jendotoksininducirovannoj jendotelial'noj disfunkcii [Endothelio- and cardioprotective effect of inhibitors of HMG-CoA-reductase in endotoxininduced endothelial dysfunction]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 5 (154): 51–55. (in Russian)

8. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. 2016. Эндотелины в норме и патологии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 10: 210–214.

Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. 2016. Jendoteliny v norme i patologii [Endothelins in health and disease]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 10: 210–214. (in Russian)

9. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсальмова С.О., Мерзлякова С.Н. 2011. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные исследования. 11 (3): 611–617.

Kade A.H., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaja A.Ju., Bogdanova Ju.A., Apsaljamova S.O., Merzljakova S.N. 2011. Fiziologicheskie funkicii sosudistogo jendotelija [The physiological functions of the vascular endothelium]. Fundamental'nye issledovaniya. 11 (3): 611–617. (in Russian)

10. Космынина М.А. 2015. Клинико-патогенетическая взаимосвязь поздней бронхиальной астмы и компонентов метаболического синдрома. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Т.17, 5 (3): 798–802.

Kosmynina M.A. 2015. Kliniko-patogeneticheskaja vzaimosvjaz' pozdnej bronhial'noj astmy i komponentov metabolicheskogo sindroma [Clinico-pathological correlation of late asthma and components of the metabolic syndrome]. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. T.17, 5(3): 798–802. (in Russian)

11. Маянский Н.А., Попова А.А., Маянская С.Д., Яковлев А.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. 2005. Дисфункция эндотелия и старение. Факторы роста. Журнал клинической и экспериментальной медицины. №1: 112–118.

Majanskaja S.D., Jakovlev A.V. i soavt. 2005. Disfunkcija jendotelija i starenie. Faktory rosta [Endothelial dysfunction and aging. Growth factors]. Zhurnal klinicheskoi i jeksperimental'noj mediciny. 1–2: 112–118. (in Russian)

12. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. 2008. Параметры эндотелиальной функции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела. Ожирение и метаболизм. 1: 18–22.

Mkrtumjan A.M., Birjukova E.V., Markina N.V., Garbuzova M.A. 2008. Parametry jendotelial'noj funkicii i insulinorezistentnosti bol'nyh metabolicheskim sindromom do i posle snizhenija massy tela [Parameters of endothelial function and insulin resistance in patients with metabolic syndrome before and after weight loss]. Ozhirenie i metabolizm. 1: 18–22. (in Russian)

13. Панченко Е.П. 2000. Механизмы развития острого коронарного синдрома. Российский Медицинский Журнал. 8 (8): 57–62.

Panchenko E.P. 2000. Mehanizmy razvitija ostrogo koronarnogo sindroma [Mechanisms of development of acute coronary syndrome]. Rossijskij Medicinskij Zhurnal. 8 (8): 57–62. (in Russian)



14. Покровский М.В., Корокин М.В., Покровская Т.Г., Корокина Л.В., Пашин Е.Н., Гудырев О.С., Григоренко А.П., Хощенко Ю.А., Голивец Т.П., Гуреев В.В., Кочкаров В.И., Файтельсон А.В., Арустамова А.А. 2011. Фармакологическая коррекция метаболического пути l-аргинина. Биомедицина. 1 (4): 115–117.

Pokrovskij M.V., Korokin M.V., Pokrovskaja T.G., Korokina L.V., Pashin E.N., Gudyrev O.S., Grigorenko A.P., Hoshhenko Ju.A., Golivec T.P., Gureev V.V., Kochkarov V.I., Fajtel'son A.V., Arustamova A.A. 2011. Farmakologicheskaja korrakcija metabolicheskogo puti l-arginina [Pharmacological correction of metabolic pathway l-arginine]. Biomedicina. 1 (4): 115–117. (in Russian)

15. Смирнова Е.Н., Лоран Е.А., Шулькина С.Г., Подтаев С.Ю. 2014. Исследование функции эндотелия с помощью холодовой пробы у пациентов с метаболическим синдромом. Современные проблемы науки и образования. 6: 11–13.

Smirnova E.N., Loran E.A., Shul'kina S.G., Podtaev S.Ju. 2014. Issledovanie funkicii jendotelija s pomoshh'ju holodovoj proby u pacientov s metabolicheskim sindromom [The study of endothelial function via cold test in patients with metabolic syndrome]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 6: 11–13. (in Russian)

16. Тарасов А.А., Резникова Е.А., Захарьина О.А., Гордеева М.А., Бабаева А.Р. 2014. Маркёры повреждения сосудистой стенки в ранней диагностике сердечно-сосудистой патологии. Вестник ВолгГМУ. Волгоград. 1 (49): 135–139.

Tarasov A.A., Reznikova E.A., Zahar'ina O.A., Gordeeva M.A., Babaeva A.R. 2014. Markjory povrezhdenija sosudistoj stenki v rannej diagnostike serdechno-sosudistoj patologii [Markers of damage to vascular wall in the early diagnosis of cardiovascular pathology]. Vestnik VolgGMU. Volgograd. 1 (49): 135–139. (in Russian)

17. Чазова И.Е., Мычка В.Б. 2004. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 113.

Chazova I.E., Mychka V.B. 2004. Metabolicheskij sindrom [Metabolic syndrome]. М.: Media Medika, 113. (in Russian)

18. Чулков В.С., Сумеркина В.А., Чулков В.С., Сеницын С.П., Верейна Н.К. 2015. Оценка состояния гемостаза, уровни адипокинов и маркёры дисфункции эндотелия у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. Казанский медицинский журнал. 96 (5): 787–791.

Chulkov V.S. Sumerkina V.A., Chulkov V.S., Sinicyn S.P., Vereina N.K. 2015. Ocenka sostojanija gemostaza, urovni adipokinov i markjory disfunkcii jendotelija u molodyh pacientov s razlichnymi komponentami metabolicheskogo sindroma [Assessment of hemostasis, levels of adipokines and markers of endothelial dysfunction in young patients with a variety of components of the metabolic syndrome]. Kazanskij medicinskij zhurnal. 96(5): 787–791. (in Russian)

19. Шестакова М.В. 2001. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 9 (2): 88.

Shestakova M.V. 2001. Disfunkcija jendotelija – prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? [Endothelial dysfunction is a cause or consequence of metabolic syndrome?]. RMZh. 9 (2): 88. (in Russian)

20. Шестакова М.В., Дедов И.И. 2009. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва, 92–105.

Shestakova M.V., Dedov I.I. 2009. Saharnyj diabet i hronicheskaja bolez'n' pochek [Diabetes and chronic kidney disease]. Moskva, 92–105.

21. Alberti K.G.M. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement. Diabetic medicine. J. Br. Diab. As. 2009; 26 (3): 306–309.

22. Alexander C.M. et al. 2003. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes. 2003. V. 52: 1210–1214.

23. Anwaar I., Gottsater A., Hedblad B., Palmqvist B., Mattiasson I., Lindgarde F. 1998. Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subjects with a symptomatic atherosclerosis. Angiology. V. 49: 957–966.

24. Barton M., Cosentino F., Brandes R.P., Moreau P., Shaw S., Luscher T.F. 1997. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin. Hypertension. V. 30: 817–829.

25. Bi'e Tan, Xinguo Li, Yulong Yin, Zhenlong Wu. 2012. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. Front Biosci. V. 17: 2237–2246.

26. Bohm F, Pernow J. 2007. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 76(1): 8–18.
27. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. 2011. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J. Biol. Sci.* 7(7): 1003–1015.
28. Calle E.E, Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N. Engl. J. Med.* 348(17): 1625–1638.
29. Cardillo C., Nambi S. S, Kilcoyne C. M., Choucair W.K., Katz A., Quon M.J., Panza J.A. 1999. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation.* 100(8): 820–825.
30. Chen Y., Wang Y., Li Y., Sun S.Z., Yu Y.H., Wang Y.L., Meng X.H. 2006. Effect of different interventional modalities on vascular endothelial dysfunction of obese rats. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 44(8): 607–610.
31. DIAMAP (2010) Road Map for Diabetes Research in Europe. Road Map Report. September 2010, 198 p. (www.diamap.eu/report/DIAMAP-Road-Map-Report-Sept2010).
32. Dzau V.J. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 937–42.
33. Eberl L.P., Valdenaire O., Saintgiorgio V., Jeannin J.F., Juillerat-Jeanneret L. 2000. Endothelin receptor blockade potentiates FasL-induced apoptosis in rat colon carcinoma cells. *Int J Cancer.* 86(2): 182–187.
34. Galili O., Versari D., Sattler K.J., Olson M.L., Mannheim D., McConnell J.P. 2007. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 292(2):904–911.
35. Goldberg I.J., Dansky H.M. 2006. Diabetic vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V.26: 1693-1701.
36. Grant K., Loizidou M., Taylor I. 2003. Endothelin-1: a multifunctional molecule in cancer. *Br J Cancer.* 88(2): 163–166.
37. Hay D.L., Walker C.S., Poyner D.R. Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in endocrine-related cancers: opportunities and challenges. 2011. *Endocr Relat Cancer.* 18(1): 1–14.
38. Heeneman S., Sluimer J., Mat D. 2007. Angiotensin converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res.* V. 101: 441–454.
39. Huang P.L. 2009. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 20 (6): 295–302.
40. Jianping Ye. 2011. Adipose Tissue Vascularization: Its Role in Chronic Inflammation. *Curr Diab Rep.* 11 (3): 203–210. doi:10.1007/s11892-011-0183-1.
41. Juan C.C., Chuang T.Y., Chang C.L. 2007. Endothelin -1 regulates adiponectin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes via endothelin signaling pathways. *Endocrinology.* 148(4): 1835–1842.
42. Keskin M. 2005. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* April, 2005; 115: 500–503.
43. Klein G, Vellenga E, Fraaije MW, Kamps WA, de Bont ES. 2004. Possible role of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in cancer, e.g. acute leukemia. *Critc. Rev. Oncol. Hematol.* 50(2). p. 87–100.
44. Koberts A.C., Porter K.E. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and vascular disease research // Eur. Heart J.* 2013.
45. Larsson S.C., Wolk A. 2007. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 121(7): 1564–1570.
46. Li H., Forstermann U. 2000. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J. Pathol.* V. 190: 244–254.
47. Lobato N.S., Filgueira F.P., Akamine E.H., Tostes R.C., Carvalho M.H.C., Fortes Z.B. 2012. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 45: 392–400.



48. Lu J.W., Liao C.Y., Yang W.Y., Lin Y.M., Jin S.L., Wang H.D., Yuh C.H. 2014. Overexpression of endothelin 1 triggers hepatocarcinogenesis in zebrafish and promotes cell proliferation and migration through the AKT pathway. *PLoS One*. 9(1):e85318.
49. Luz-Rodrigues H., Thiran C., Breitenfeld L. 2003. High activity of dimethylaminohydrolase in chronic renal failure patients submitted to dialytic treatment. *J. Hypertens*. 21:Suppl. 4:50.
50. Lutaj M.I. Atherosclerosis: a modern view on pathogenesis. *Ukr cardiol. mag* 2004; 1: 22–34.
51. Madeira F.B., Silva A.A., Veloso H.F., Goldani M.Z., Kac G., Cardoso V.C., Bettiol H., Barbieri M.A. 2013. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *LoS One*. V.8 (3):e60673. doi: 10.1371/journal.pone.0060673. Epub 2013 Mar 28.
52. Mendizábal Y., Llorens S., Nava E. 2013. Hypertension in Metabolic Syndrome. *Vascular Pathophysiology International Journal of Hypertension*. 2013 (2013): 15.
53. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M., Singer D.E., Murphy "Sheehy" P.M., Lipinska I., DrAgostino R.B., Wilson P. W. F.: Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis. *JAMA*. 2000; 283: 221–228.
54. Obineche Enyioma N., Abdulle Abdishakur M., Javid Y. Pathan, Nico J.D. Nagelkerke. 2010. Plasma Endothelin-1, Homocysteine, and Nitric Oxide Levels in a Multiethnic Hypertensive Cohort from the United Arab Emirates. *Journal of Medical Sciences*. 3: 18–21.
55. Okumura K., Cheng X.W. 2012. Blood Pressure Variability and Vascular Dysfunction in Essential Hypertension. *Korean Society Hypertension*. 3: 75–87.
56. Oliver F.J., De la Rubia G., Feener E.P., King G.L. 1991. Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 266(34): 23251–23256.
57. Park J.H., Kwon H.M., Roh J.K. 2007. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol*. 14(4): 379–386.
58. Pavelka J.C., Brown R.S., Karlan B.Y., Cass I., Leuchter R.S., Lagasse L.D., Andrew J. Li. 2006. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 107(7): 1520–1524.
59. Petrescu P. 2010. Endothelin-1 plasma concentration in patients with essential hypertension, atherogenic dyslipidemia and coronary artery disease. *Revista Română de Medicină de Laborator*. 12: 35–54.
60. Rossi G.P., Coronna S., Pavan E., Albertin G., Della Rocca F., Gerosa G., Casarotto D., Sartore S. Pauletto P., Pessina A.C. 1999. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries ex vivo. *Circulation*. V. 99: 1147–1155.
61. Schunkert Heribert, Orzechowski Hans-Dieter, Bocker Wolfgang, Meier Reinhard, Riegger Gunter A.J., Paul Martin. 1999. The cardiac endothelin system in established pressure overload left ventricular hypertrophy. *Journal of molecular medicine*. 77(8): 623–630.
62. Sharp C.R., Lee-Fowler T.M., Reiner C.R. 2013. Endothelin-1 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of cats with experimentally induced asthma. *J. Vet. Intern. Med*. 27(4): 982–984.
63. Shichiri M., Hirata Y., Ando K., Emori T., Ohta K., Kimoto S., Ogura M., Inoue A., Marumo F. 1990. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension*. 15(5): 493–496.
64. Silva B.R., Pernomian L., Bendhack L. M. 2012. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Frontiers in Physiology Oxidant Physiology*. 12: 15–18.
65. SimLo A.N., Lozovoy M.A., SimLo T.N., Venturini D. 2011. Immunological and biochemical parameters of patients with metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitroactive stress. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 44 (7): 707–712.
66. Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A., Colagiuri S., Tuomilehto J., Qiao Q., Ramachandran A., Tajima N., Brajkovich Mirchov I., Ben-Nakhi A., Reaven G., Hama Sambo B., Mendis S., Roglic G. 2010. The syndrome: useful concept or clinical too Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*, 4(53): 600–605.
67. Smirnova E., Podtaev S., Mizeva I. 2013. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test. *Diabetes and Vascular Disease Research*. August 2013: 1–9.
68. Tesauro M., Iantorno M., Schinzari F., Cardillo C. 2009. Vascular effects of insulin and their relation to endothelial dysfunction, insulin resistance and hypertension. *Current Hypertension Reviews*. 5(4): 251–261.
69. Tsai W.C., Lin C.C. Li Y.H., Chao T., Chen J. 2004. Effect of smoking on serum antioxidant and endothelial dysfunction after a high-fat meal. *Clin Sci* 106:315–319.

70. Verma S., Yao L., Stewart D. J., Dumont A. S., Anderson T. J., and McNeill J. H. 2001. Endothelin antagonism uncovers insulin-mediated vasorelaxation in vitro and in vivo. *Hypertension*. 37(2): 328–333.
71. Wang X., Guo Z., Ding Z., Khaidakov M., Lin J., Xu Z. Sharma S.G., Jiwani S., Mehta J.L. 2015. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 80: 101–109.
72. Weiss R., Dziura J., Burgert T. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2004. 350: 23: 2362–2374.
73. Wolpert H. A., Steen S.N., Istfan N.W. and Simonson D.C. “Insulin modulates circulating endothelin-1 levels in humans,” *Metabolism*, vol. 42, no. 8, 1993, p. 1027–1030.
74. Yang L.L., Gros R., Kabir M.G., Sadi A., Gotlieb A.I., Husain M. et al. 2004. Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice. *Circulation*. 109(2): 255–261.
75. Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M. 1990. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl. J. of Med.* 323: 27–36.
76. Vasjuk J.A., Sadulaeva I.A., Juwuk E.N., Nesterova E.A., Chirkov M.V. Isaeva O.S. 2007. Metabolic syndrome: new aspects of an old problem. *Arter hypert.* 13(2): 34–36.
77. Versari D., Daghini E., Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S. 2009. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 32: 5314–5321.
78. Zarich S., Luciano C., Hulford J., Abdullah A. 2006. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population. *Diabetes and Vascular Disease Research*. V. 3: 103–106.
79. Zhou J.R., Blackburn G.L., Walker W.A. 2007. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer. *Am J Clin Nutr*. 86(3): 817–819.
80. Zolk O., Quatteck J., Seeland U, El-Armouche A, Eschenhagen T, Bohm M. 2002. Activation of the cardiac endothelin system in left ventricular hypertrophy before onset of heart failure in TG (mREN2)27 rats. *Cardiovascular Research*. 53: 363–371.