

Огляди

УДК 612.822.8+6-1-828

В.Ф.Сагач

Ендотелін і серцево-судинна система

Ендотелин (ЭТ) - пептид, синтезируемый эндотелиальными, гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами и клетками эндокарда в ответ на действие механических факторов и ряда биологически активных веществ. ЭТ действует через ЭТА-, ЭТВ- и ЭТС-рецепторы. Он оказывает выраженное констрикторное действие на сосуды, положительное инотропное влияние на сердце, а также является стимулятором пролиферации. Увеличение концентрации эндогенного эндотелина показано при многих патологических состояниях сердечно-сосудистой системы. С помощью ингибиторов ЭТ-рецепторов доказано вовлечение эндотелина в патогенез системной гипертензии, инфаркта миокарда, вазоспазма и сердечной недостаточности.

Ендотелін (ЕТ) - вазоактивний пептид (з вираженням впливом на тонус судин), який синтезують та виділяють ендотеліальні клітини, викликаючи тривале скорочення судинних гладеньких м'язів. Виділена ендотеліальними клітинами пептидгрічна субстанція, яка викликає тривалу вазоконстрикцію ізольованих коронарних судин, спочатку була ідентифікована як ендотелійзалежний констрикторний фактор [15]. Пізніше Янагисава та співавт. у 1988 р. [53] очистили та клонували сімейство пептидів, що були утворені 21 амінокислотою та одержали назву - ендотеліни. Три члени сімейства - ендотелін-1 (ЕТ-1), ендотелін-2 (ЕТ-2) та ендотелін-3 (ЕТ-3) були ідентифіковані та визначена їх амінокислотна послідовність. Вони синтезуються в різних тканинах, де діють як модулятори судинного тону, клітинної проліферації та продукції гормонів. Крім ендотеліоцитів ЕТ може синтезуватися нейронами, астроцитами, клітинами ендометрію, печінки та нирок [38, 45], макрофагами, тучними клітинами, судинними гладеньком'язовими клітинами (ГМК) і кардіоміоцитами [9]. Такі стимули як гіпоксія, ішемія, напруга зсуву викликають його синтез і секрецію клітинами ендотелію через кілька хвилин. Ендотелін синтезується з препогормону, що складається з 203 амінокислот. Дальше його розщеплення утворює проендотелін (великий ендотелін), що складається з 38-39 амінокислот. Закінчення розщеплення забезпечується активацією ендотелінперетворюючого ферменту, котрий, очевидно, є металозалежною нейтральною ендопептидазою. Розщиплюючи великий ендотелін між 21 (триптофан) і 22 (валін) позиціями та усуваючи 18 амінокислот, цей фермент забезпечує утворення безпосередньо ендотеліну. Ендотелін, що секретується клітинами ендотелію, частково виділяється в просвіт су-

дини. Більша частина (80-90 %) ендотеліну, що надійшов до плазми, руйнується в легенях протягом першого пасажу [11], його існування в крові короткочасне - 4-7 хв. Середня концентрація ЕТ-1 у плазмі крові людини становить $4,1 \text{ пмоль/л} \pm 0,5 \text{ пмоль/л}$ [18], коливаючись, за даними інших авторів, від 0,5 до 5 пмоль/л. 75 % ЕТ-1, що секретується клітинами ендотелію, спрямовано в бік судинних гладеньких м'язів [54] й, пов'язуючись на поверхні останніх із специфічними рецепторами, викликає вазоконстрикцію. Дія ендотеліну є результатом зв'язування з кількома підтипами рецепторів (А, В, С) [34], які експресуються кількома типами клітин серцево-судинної системи, включаючи клітини ендотелію, судинні ГМК, кардіоміоцити та фібробласти [23]. Різні рецептори пов'язують ЕТ з різним спорідненням. ЕТА-рецептори селективно пов'язують ЕТ-1 = ЕТ-2 > ЕТ-3, чого немає у ЕТВ-рецепторах. Підтипи рецепторів розподіляються між різними ділянками судин та видами тварин. Показано, що ЕТА-рецептори локалізовані переважно на артеріальних судинах, тоді як ЕТВ-рецептори - на клітинах судин низького тиску [28]. ЕТА-рецептори, крім ендотелію та гладеньких м'язів судин, знайдено в гломерулярних судинах нирок, в той час як клітини внутрішньомедулярного протоку експресують ЕТВ-рецептори. ЕТА- та ЕТВ-рецептори є в міокарді людини, порізному розподіляючись у передсердях, шлуночках і провідній системі [27]. ЕТА-рецептори виявлені в судинах мозку та легень [3, 29]. Активіація ЕТА-рецепторів зв'язана з вираженою вазоконстрикцією, в той час як зв'язування ЕТ з ЕТВ-рецепторами супроводжується вазодилатацією. Показано, що ЕТС-рецептори опосередковують виділення окису азоту [50], хоча їх фізіологічне значення остаточно не визначене.

Збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію в гладеньких м'язах судин є загальною ознакою, що спостерігається після активації всіх рецепторів ендотеліну. Зв'язування ЕТ-1 з ЕТА-рецепторами за допомогою G-білків активує фосфоліпазу С. Гідроліз фосфоінозиту, що входить до складу мембранних фосфоліпідів, фосфоліпазою призводить до утворення інозитолтрифосфату та діацилгліцеролу, які відомі як вторинні посередники, що передають інформацію з поверхні клітини на внутрішньоклітинні структури. Інозитолтрифосфат, пов'язуючись з рецепторами на саркоплазматичному ретикулумі, ініціює виділення кальцію з внутрішньоклітинних депо. Після або одночасно починається надходження зовнішньоклітинного кальцію через потенціалзалежні низькопорогові Ca^{2+} -канали. Точний механізм, через який ЕТ активує ці канали, ще не з'ясований. Роль позаклітинного Ca^{2+} підтверджують експерименти, де аортальна смужка щура, яку помістили в середовище з Ca^{2+} , при дії ЕТ-1 розвивала повільно наростаюче скорочення. У середовищі без Ca^{2+} ефекту ЕТ-1 не було, що підтверджує залежність викликаного ендотеліном скорочення від позаклітинного Ca^{2+} . Крім того, інгібітори низькопорогових Ca^{2+} -каналів викликали помітне зменшення сили скорочень судинних ГМК [49]. Показано, що в реалізації ефектів ЕТ також беруть участь протеїнкіназа С [34] та калієві канали, струм через які ЕТ-1 в нано-

молярних концен
пов'язаних з нано

Серцево-судинні

У судинній сист
гладеньких м'яз
ЕТА-рецепторів
ендотеліальних
та(або) оксиду
Показано, що і
дини верхньої
тацію та збільш
на 64 % [14].
можливо, відігра
тону. До цих
його потенціюват
вати на ефектив
розтягненні суди

Клітини міокар
екзогенного ЕТ
реакцією [20, 43]
зумовлений змін
тивність адецила
зитивний інотроп
наступного поси
[20]. Позитивн
підсиленням нас
Інституту фізіол
працюючому сер
стнавантажень т
 10^{-9} моль/л вик
зважаючи на це
киду. Показано
цевих скорочень

Незважаючи на
ендогенного пепт
ізолюваному п
інгібітора ЕТА-ре
ням показників
сосної функції с
експерименту мо
активності міокар

Продукція ЕТ
нами та змінами
вазопресин, тром
і різні фактори
мулює гіпертроф

молярних концентраціях пригнічує внаслідок активації ЕТА-рецепторів та пов'язаних з ними пертусистоксинчутливих G-білків та протеїнкінази А [51].

Серцево-судинні ефекти ендотеліну

У судинній системі переважаючим ефектом ендотеліну є скорочення гладеньких м'язів судинної стінки як результат прямої стимуляції ЕТА-рецепторів [24, 38]. У деяких судинах стимуляція ЕТА-рецепторів ендотеліальних клітин внаслідок одночасного виділення простагліцину та (або) оксиду азоту може супроводжуватися розвитком вазодилатації. Показано, що інфузія селективного антагоніста ЕТА-рецепторів у судини верхньої кінцівки здорових людей викликає виражену вазодилатацію та збільшення через 1 год кровотоку в досліджуваній ділянці на 64 % [14]. Ці дані свідчать про те, що ЕТ та ЕТА-рецептори, можливо, відіграють певну роль у підтримці базального вазомоторного тону. До цих процесів можливе залучення ЕТ внаслідок здатності його потенціювати вазоконстрикторну дію катехоламінів [46] та впливати на ефективність міогенних реакцій гладеньких м'язів судин при розтягненні судинної стінки [2].

Клітини міокарда експресують ЕТА- та ЕТВ-рецептори, дія на які екзогенного ЕТ супроводжується вираженою позитивною інотропною реакцією [20, 43]. Такий позитивний інотропний ефект, очевидно, не зумовлений змінами рівня внутрішньоклітинного цАМФ, тому що активність адецилатциклази при дії ЕТ знижується. Найімовірніше позитивний інотропний ефект - наслідок активації протеїнкінази С та наступного посилення чутливості скорочувальних білків до кальцію [20]. Позитивний інотропний ефект ендотеліну супроводжується підсиленням насосної функції серця. У відділі фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця в досліді на ізольованому працюючому серці морської свинки за умов фіксованих перед-, по-стнавантажень та частоти стимуляції показано, що ендотелін у дозі 10^{-9} моль/л викликав вірогідне зниження коронарного потоку та, незважаючи на це, призводив до достовірного збільшення серцевого викиду. Показано також, що ендотелін може впливати на частоту серцевих скорочень [31] і сповільнювати діастолічне розслаблення міокарда [35].

Незважаючи на виражені ефекти екзогенного ЕТ, питання про роль ендогенного пептиду остаточно не вирішене. Хоча в наших дослідіах на ізольованому працюючому серці внутрішньокоронарне введення інгібітора ЕТА-рецепторів ВQ-123 супроводжувалося вірогідним зниженням показників скорочувальної активності міокарда та показників насосної функції серця. Це свідчить про те, що ендогенний ЕТ за умов експерименту може відігравати певну роль у підтримці скорочувальної активності міокарда.

Продукція ЕТ регулюється різними фізіологічно активними речовинами та змінами напруги зрушень в судинній стінці. Ангіотензин II, вазопресин, тромбін, ліпопротеїди високої та низької щільності, інсулін і різні фактори росту стимулюють продукцію ЕТ-1. Ангіотензин II стимулює гіпертрофію міокарда [39] та проліферацію судинних клітин.

Пригнічення викликаних ангіотензином II продукції або дії ET-1 може попереджувати вплив ангіотензину II на розвиток гіпертрофії міокарда [17]. Ці дані важливі оскільки є твердження про позитивний вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при інфаркті міокарда [33].

Пригнічує продукцію ET-1 окис азоту, простагліцин і атріальний натрійуретичний фактор внаслідок стимуляції синтезу у клітині циклічного гуанозинмонофосфату [5, 36]. Вони також можуть пригнічувати викликану ендотеліном вазоконстрикцію та мітогенез. Тому їх вазодилататорний та антипроліферативний вплив може бути частково зумовлений пригніченням синтезу й дії ендотеліну, здатного стимулювати проліферацію гладеньких м'язів судин і наступний розвиток атеросклеротичного їх ураження.

Ендотелін при серцево-судинній патології

Підвищення рівня ET в плазмі спостерігається при багатьох серцево-судинних порушеннях, що включають системну гіпертензію, стенокардію, інфаркт міокарда, кардіогенний шок, церебральний вазоспазм, атеросклероз і серцеву недостатність.

Гіпертензія. Про можливе залучення ендотеліну в патогенез гіпертензії свідчать деякі факти. По-перше, виражений вазоконстрикторний ефект спостерігається під час введення екзогенного ендотеліну різним тваринам - щурам [13, 16], котам [26], собакам [25], а також людям [7]. Автори останньої праці спостерігали виражене зниження кровотоку майже на 60 % при інфузії ендотеліну в судини верхньої кінцівки чоловіка зі швидкістю 5 пмоль/хв [7].

Констрикторний ефект екзогенного ендотеліну виражений також у тварин з різними моделями гіпертензії. Крім прямого впливу на ефекторні елементи судинної стінки ендотелін може викликати констрикцію периферичних судин і розвиток гіпертензивних реакцій при його впливі на нейронні структури, що забезпечують регуляцію судинного тонуусу [1, 32]. Введення ендотеліну в дозі 100-200 пмоль в симпатичноактивуючі нейронні структури вентролатерального відділу довгастого мозку призвело до розвитку виражених гіпертензивних реакцій з підвищенням артеріального тиску на 30 %, внаслідок збільшення судинного опору у відповідь на посилення нисхідних симпатичноактивуючих вазоконстрикторних впливів [1]. Результати більшості клінічних досліджень вказують на збільшення концентрації ендотеліну в плазмі крові хворих на есенціальну гіпертензію. Суттєве збільшення концентрації ET в плазмі в середньому до $7,4 \pm 0,6$ проти $4,1$ пмоль/л $\pm \pm 0,5$ пмоль/л в контрольній групі відмічено у хворих на есенціальну гіпертензію середнього ступеня [18]. Літературні дані свідчать про більш високий рівень ET у хворих на есенціальну гіпертензію, порівняно зі здоровими особами [40, 44]. В той же час істотної різниці у вмісті ендотеліну в плазмі крові в нормі та при гіпертензії не знайдено, хоча відзначена позитивна кореляція рівня ET_A плазми та артеріального тиску (середнього, систолічного та діастолічного) у

хворих на гіпертензію. Підвищення рівня ендотеліну в плазмі крові є лічиною артеріальної гіпертензії.

Розробка селективних антагоністів ET_A-рецепторів ендотеліноконвертуючого ендогенного ET у розширенні судинних просвітів є перспективним напрямком. Антагоністи ET_A-рецепторів є вазодилататорами та зменшують вазоконстрикцію за рахунок блокування ET_A-рецепторів. Те, що ET може бути причиною корекції якоїсь моделі гіпертензії, не виключено.

Механізм, що лежить в основі умов гіпертензії, не з'ясовано. Зміни напружності стінок судин стимулюють синтез ET. Збільшення ET у плазмі крові на його синтез впливають гіперліпідемія, гіперглікемія та вміст інших факторів, таких як ендотеліні, ендотелінін, ендотелінін-ліганди чи атріальні пептиди. Отже, ще не прийнято рішення про значення підвищення рівня ET у розвитку гіпертензії.

Ендотелін і серце. Ендотелін у плазмі відмічено у хворих на гіпертензію з її моделлю [21]. Рівень ET і ступінь вазоконстрикції відмінні від норми. Збільшення ET збігається з більшими ударними індексами, систолічним тиском та частотою серцебиття. Ендотелін в плазмі крові є фактором опору легеневої судинної мережі. Ендотелін є потужним вазоконстриктором та сильним медіатором серцевої недостатності [8].

Використовуючи екзогенний ендотелін, серцевою недостатністю міокарда інфузія ET призводить до серцевих скорочень при такій патології. Ендотелін через ET_A-рецептор призводить до інфаркту міокарда. Антагоністи ET_A-рецепторів у неуразованому міокарді відбувається у відносно нормальних умовах [6], тобто збільшення ET не має намірне переважання над ендотеліальними клітинами [17]. Крім механізмів впливу ET на кардіоміоцити [4,

хворих на гіпертонію [42]. Дослідження не підтверджують, що високий рівень ендотеліну плазми при есенціальній гіпертензії пов'язаний з величиною артеріального тиску.

Розробка селективних ЕТА- та ЕТВ-антагоністів, а також інгібіторів ендотелінконвертуючого ферменту дає можливість оцінити роль ендогенного ЕТ у розвитку легеневої гіпертензії. Показано, що введення антагоністів ЕТА-рецепторів запобігає небезпеці виникнення легеневої вазоконстрикції за умов гострої гіпоксичної гіпоксії. Це свідчить про те, що ЕТ може бути важливим медіатором легеневої гіпертензії, для корекції якої можливе використання його антагоністів.

Механізм, що відповідає за підвищення концентрації ЕТ плазми за умов гіпертензії, не з'ясований. На таке підвищення можуть впливати зміни напруги зсуву, концентрації вазопресину та ангіотензину II, які стимулюють синтез та виділення ЕТ або зменшення гальмівного впливу на його синтез оксиду азоту, виділення якого при гіпертензії та гіперліпідемії пригнічується [22, 37]. Кореляція між рівнем ЕТ плазми та вмістом інших фізіологічно активних речовин (нейропептиду, катехоламіни чи атріальний натрійуретичний фактор) не встановлена [18]. Отже, ще не прийшли до однозначного висновку щодо патогенетичного значення підвищеної концентрації ЕТ, яка відзначається за умов розвитку гіпертензії.

Ендотелін і серцева недостатність. Збільшення концентрації ЕТ в плазмі відмічено у пацієнтів з серцевою недостатністю [8] і у тварин з її моделлю [21]. Причому у пацієнтів показана кореляція між рівнем ЕТ і ступенем серцевої недостатності. Встановлено, що на відміну від норадреналіну та ангіотензину плазми рівень ЕТ не збігається з більшістю показників гемодинаміки, включаючи серцевий, ударний індекси, легенево-капілярний тиск, системний АТ, системний опір та частоту серцевих скорочень. Строга кореляція концентрації ендотеліну в плазмі була показана з тиском у легеневій артерії та силою опору легеневого русла. Це привело до висновку, що ЕТ - важливий медіатор реактивної легеневої гіпертензії у пацієнтів з серцевою недостатністю [8].

Використовуючи антагоніст ЕТА-рецепторів - ВQ-123 у щурів з серцевою недостатністю, було показано, що через 3 тиж після інфаркту міокарда інфузія ВQ-123 зменшувала скоротливість міокарда та частоту серцевих скорочень [41]. Це свідчить про те, що ендогенний ендотелін при такій патології підтримував міокардальну функцію, впливаючи через ЕТА-рецептори. На користь цього свідчать дані, що у щурів з інфарктом міокарда відмічається посилена експресія ЕТ і ЕТА-рецепторів у неуразеному міокарді. Показано, що така збільшена експресія відбувається у відповідь на перевантаження серця тиском та об'ємом [6], тобто збільшення синтезу ендотеліну - це реакція на гемодинамічне перевантаження. Джерелом ендотеліну в міокарді можуть бути ендотеліальні клітини судин [30], ендокард [10] та кардіоміоцити [4, 17]. Крім механічного розтягнення, здатного викликати синтез ЕТ у кардіоміоцитах [4, 52], стимулювати його в ендотеліальних клітинах

може посилена напруга зсуву, гіпоксія, інтерлейкін-1, трансформуючий фактор росту - β та пухлинний некротичний фактор - α (TNF- α). Показано, що синтез останніх двох стимуляторів продукції ЕТ ініціюється в серці людини при його недостатності [48] у відповідь на гемодинамічне перевантаження та механічне розтягнення клітин [19, 47]. Таким чином, прискорений синтез міокардіального ЕТ за умов серцевої недостатності стимулюється такими локальними факторами, як механічне перенапруження та локально продукованими фізіологічно активними речовинами.

Лікування пацієнтів з застійною серцевою недостатністю за допомогою інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту фозиноприлу знижувало рівень ЕТ у плазмі до норми [12]. Виявлений зв'язок між рівнем ендотеліну плазми та клінічними параметрами призвів до висновку про те, що ендотелін може відігравати патогенетичну роль у прогресуванні застійної серцевої недостатності.

Висновок

Ендотелін - пептид, що синтезується ЕК, ГМК, кардіоміоцитами та клітинами ендокарда у відповідь на дію механічних факторів, ряду біологічно активних речовин - ангіотензину II, інтерлейкіну-1, трансформуючого фактора росту - β та пухлинного некротичного фактора α (TNF- α). ЕТ впливає через ЕТА-, ЕТВ- та ЕТС-рецептори. Він має виражений констрикторний вплив (в 100 разів сильніший за вплив ангіотензину) на судини, позитивний інотропний вплив на серце, а також є стимулятором проліферації. Збільшення концентрації ендогенного ендотеліну показано за умов багатьох патологічних станів серцево-судинної системи. За допомогою інгібіторів ЕТ-рецепторів доведено залучення ендотеліну в патогенез системної гіпертензії, інфаркту міокарда, вазоспазму та серцевої недостатності.

V.F.Sagach

ENDOTHELIN AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Endothelin (ET) is a peptide synthesised by endothelial cells (EC), smooth-muscle cells (SMC), cardiomyocytes and endocardial cells in response to the effects of mechanical factors and some biologically active substances - angiotensin II, interleukin-1, the transforming growth factor- α and tumor necrosis factor α (TNF- α). ET possesses significant constrictor action on vessels (100 times more than angiotensin), positive inotropic action on the heart and stimulates proliferation. Increase of the endogenous endothelin concentration has been shown in many pathological states of the cardiovascular system. By inhibiting ET receptors it has been proved EN involvement in the pathogenesis of

some of these states
vasospasm and car

A.A.Bogomolets Institute
National Academy of Sciences

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сагач В.Ф., Шаповалюк О.В. Ендотелін на стрессовых животных // Журн. им. Сеченова.
2. Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф. Ендотелін на стрессовых животных // Журн. им. Сеченова.
3. Abraham W.M., Arai M., Yoshida K. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
4. Arai M., Yoshida K., Arai M. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
5. Boulanger C., Lüscher T.F. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
6. Brown L.A., Nunez J. Endothelin A receptor // Cardiovasc. Res.
7. Clarke J.F., Benjamin A.J. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
8. Cody R.J., Haas G. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
9. Colucci W.S. Myocardial endothelin-1 // J. Vasc. Med. Biol.
10. De Keulenaer G.W. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
11. De Nucci G., Thomas J.P. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
12. Galatius-Jensen S. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
13. Han S.P., Trapani A. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
14. Haynes W.G., Webb J.E. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
15. Hickey K.A., Ruben J. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
16. Hirata Y., Matsuoka T. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
17. Ito H., Hirata Y. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
18. Januszewicz A. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
19. Kapadia S.R., Taffet A. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
20. Kramer B.K. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
21. Löffler B.M., Rous J. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.
22. Luscher T.F., Vanhousen P. Endothelin-1-induced changes in endothelial cells // J. Vasc. Med. Biol.

some of these states - systemic hypertension, myocardial infarction, vasospasm and cardiac failure.

A.A.Bogomolets Institute of Physiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сагац В.Ф., Шаповал Л.Н., Шевчук В.Г. и др. Гипертензивные реакции при воздействии эндотелина на структуры вентролатерального отдела продолговатого мозга // Физиол. журн. им. Сеченова. - 1993. - 79, № 8. - С. 111-115.
2. Ткаченко М.Н., Сагац В.Ф. Роль эндотелина в реализации зависимости длина-сила сосу- дистых гладких мышц у крыс // Там же. - 1995. - 81, № 9. - С. 60-64.
3. Abraham W.M., Ahmed A., Cortes A. et al. A specific endothelin-1 antagonist block inhaled endothelin-1-induced bronchoconstriction in sheep // J.Appl. Physiol. - 1993. - 74. - P. 2537.
4. Arai M., Yoguchi A., Iso T. et al. Endothelin-1 and its binding sites are upregulated in pressure overload cardiac hypertrophy // Amer. J.Physiol. - 1995. - 268. - H2084-H2091.
5. Boulanger C., Luscher T.F. Release of endothelin from the porcine aorta: inhibition by endothelium-derived nitric oxide // J.Clin. Invest. - 1990. - 85. - P. 587-590.
6. Brown L.A., Nunez D.J., Brookes C.J., Wilkins M.R. Selective increase in endothelin-1 and endothelin A receptor subtype in the hypertrophied myocardium of the aorthovenocaval fistula rat // Cardiovasc. Res. - 1995. - 29. - P. 768-774.
7. Clarke J.F., Benjamin M., Larkin S.W. et al. Endothelin is a potent long-lasting vasoconstrictor in men // Amer. J.Physiol. - 1989. - 257. - H2033-H2035.
8. Cody R.J., Haas G.J., Binkley P.F. et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure // Circulation. - 1992. - 85. - P. 504-509.
9. Colucci W.S. Myocardial endothelin. Does it play role in myocardial failure? // Ibid. - 1996. - 93, № 6. - P. 1069-1072.
10. De Keulenaer G.W., Andries L.J., Sys S.U., Brutsaert D.L. Endothelin-mediated positive inotropic effect induced by reactive oxygen species in isolated cardiac muscle // Circulat. Res. - 1995. - 76. - P. 878-884.
11. De Nucci G., Thomas R., D'Orleans-Juste P. et al. Pressor effects of circulation endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium derived relaxing factor // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci. - 1988. - 85. - P. 799-800.
12. Galatius-Jensen S., Wroblewski H., Emmeluth C., Bie P., Haunso S., Kastrop J. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril // Cardiovasc. Res. - 1996. - 32. - P. 1148-1154.
13. Han S.P., Trapani A.J., Fok K.F. et al. Effects of endothelin on regional hemodynamics in conscious rats // Europ. J.Parmacol. - 1989. - 159. - P. 303-305.
14. Haynes W.G., Webb D.J. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone // Lancet. - 1994. - 344. - P. 852-854.
15. Hickey K.A., Rubanyi G.M., Paul R.J., Highsmith R.F. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells // Amer. J.Physiol. - 1985. - 248. - P. 550-556.
16. Hirata Y., Matsuoka H., Kimura K. et al. Renal vasoconstriction by the endothelial cell-derived peptide endothelin in spontaneously hypertensive rats // Circulat Res. - 1989. - 65. - P. 1370-1379.
17. Ito H., Hirata Y., Adachi S. et al. Endothelin-1 is autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin-induced hypertrophy in cultured rats cardiomyocytes // J.Clin Invest. - 1993. - 92. - P. 398-403.
18. Januszewicz A., Lapinski M., Symonides B. et al. Elevated endothelin-1 plasma concentration in patients with essential hypertension // J.Cardiovasc. Risk. - 1994. - 1, № 1. - P. 81-83.
19. Kapadia S.R., Taffet G.E., Mann D.L. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult mammalian myocardium // Circulation. - 1995. - 92 (suppl. I). - 1-12 Abstract.
20. Kramer B.K., Smith T.W., Kelly R.A. Endothelin and increased contractility in adult-rat ventricular myocytes // Circulat Res. - 1991. - 68. - P. 269-279.
21. Loffler B.M., Roux S., Kalina B. et al. Influence of congestive heart failure on endothelin levels and receptors in rabbits // J.Mol. Cell Cardiol. - 1993. - 25. - P. 407-416.
22. Luscher T.F., Vanhoutte P.M. Endothelium dependent contractions to acetylcholine in the aorta of spontaneously hypertensive rats // Hypertension. - 1990. - 8. - P. 344-349.

23. Masaki T., Vane J.R., Vanhoutte P.M. International Union of Pharmacology nomenclature of endothelin receptors // *Pharmacol. Rev.* - 1994. - 46, № 2. - P. 137-142.
24. Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone // *Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* - 1995. - 35. - P. 235-255.
25. Miller W.L., Caverio P.G., Aarhus L.L. et al. Endothelin-induced vasoconstriction and catecholamine release are attenuated by nitroglycerine // *Amer. Heart J.* - 1989. - 2. P. 37A.26.
26. Minkes R.K., Coy D.H., Murphy W.A. et al. Effects of porcine and rat endothelin and an analog on blood pressure in the anesthetized cat // *Europ. J.Pharmacol.* - 1989. - 164. - P. 571-575.
27. Molenaar P., G.O'Reilly, Sharkey A. et al. Characterization and localization of endothelial receptor subtypes in the human atrioventricular conducting system and myocardium // *Circulat. Res.* - 1993. - 72. - P. 526-538.
28. Moreland S., McMullen D., Abboa-Offei B., Seymour A. Evidence for a different location of vasoconstrictor endothelin receptors in the vasculature // *Brit. J.Pharmacol.* - 1994. - 112. - P. 704-708.
29. Nakamichi K., Ihara M., Kobayashi M. et al. Different distribution of endothelin receptors subtypes in pulmonary tissues revealed by the novel selected legends BQ-123 and [Ala 1, 3, 11, 15] ET-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1992. - 182. - P. 144-150.
30. Nishida M., Springhorn J.P., Kelly R.A., Smith T.W. Cell-cell signalling between adult rat ventricular myocytes and cardiac microvascular endothelial cells in heterotypic primary culture // *J.Clin. Invest.* - 1993. - 91. - P. 1934-1941.
31. Ono K., Sakamoto A., Masaki T. et al. Negative chronotropic effect of endothelin-1 mediated through ETA receptors in guinea pig atria // *Circulat. Res.* - 1995. - 76. - P. 284-292.
32. Ouchi Y., Seungbum K., Souza A.C. et al. Central effects of endothelin in blood pressure in conscious rats // *Amer. J.Physiol.* - 1989. - 256. - P. H 1747-1751.
33. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial // *N.Engl. J.Med.* - 1992. - 327. - P. 669-677.
34. Pollock D.M., Keite T.L., Highsmith R.F. Endothelin receptors and calcium signaling // *FASEB J.* - 1995. - 9, № 9. - P. 1196-1204.
35. Prendergast B.D., Anning P.B., Lewis M.J., Shah A.J. Endogenous intracardiac endothelin modulates left ventricular relaxation in the isolated heart // *Circulation.* - 1995. - 92 suppl. 1. - P. 183.
36. Prins B.A., Hu R.-M., Nazario B. et al. Prostaglandin E2 and prostacyclin inhibit the production and secretion of endothelin from cultured endothelial cells // *J.Biol. Chem.* - 1994. - 269. - P. 11938-11944.
37. Quyyumi A.A., Mulcahy D., Andrews N.P. et al. Coronary vascular nitric oxide activity in hypertension and hypercholesterolemia // *Circulation.* - 1997. - 95. - P. 104-110.
38. Rubanyi G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology // *Pharmacol. Rev.* - 1994. - 46. - P. 325-415.
39. Sadoshima J.-I., Xu Y., Slayter H.S., Isumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro // *Cell.* - 1993. - 75. - P. 977-984.
40. Saito Y., Nakao K., Mukoyama M. et al. Application of monoclonal antibodies for endothelin in hypertensive research // *Hypertension.* - 1990. - 15. - P. 734-738.
41. Sakai S., Miyauchi T., Sakurai T. et al. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure: marked increase in endothelin-1 production in the failing heart // *Circulation.* - 1996. - 93. - P. 1214-1222.
42. Schiffrin E., Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension // *Amer. J.Hypertens.* - 1991. - 4. - P. 303-308.
43. Schomisch Moravee C., Reynolds E.E., Stenart P.W. et al. Endothelin is a positive inotropic agent in human and rat heart in vitro // *Biochem and Biophys. Res. Commun.* - 1989. - 159. - P. 14-18.
44. Shichiri M., Hirata Y., Ando K. et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure // *Hypertension.* - 1990. - 15. - P. 493-496.
45. Simonson M.S. Endothelins: multifunctional renal peptides // *Physiol. Rev.* - 1993. - 73. - P. 375-411.
46. Tabuchi Y., Nakamaru M., Rakugi H., Nagano M. et al. Endothelin inhibits presynaptic adrenergic neurotransmission in rat mesenteric artery // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* - 1989. - 161. - P. 803-808.
47. Takahashi N., Calderone A., Izzo N.J. et al. Hypertrophic stimuli induce transforming growth factor- β expression in rat ventricular myocytes // *J.Clin. Invest.* - 1994. - 94. - P. 1470-1476.
48. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Tumor necrosis factor- α and tumor factor receptors in the failing human heart // *Circulation.* - 1996. - 93. - P. 704-711.

49. Van Rhensterghem C. vasoconstrictor peptide P. 977-985.
50. Warner T.D., Schmitt endothelial cells: select H1605.
51. Washizuka T., Horie M. of cardiac delayed rectifier - 1997. - 81. - P. 211-
52. Yamazaki T., Kudo mediate stretch-induced P. 1-569.
53. Yanagisawa M., Kurihara by vascular endothelial
54. Yoshimoto S., Ishizaka endothelin production P. 378-383.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України, Київ

49. Van Rhenterghem C., Vigne P., Barhanin et al. Molecular mechanism of action of the vasoconstrictor peptide endothelin / Biochem. and Biophys. Res. Commun. - 1988. - 157. - P. 977-985.
50. Warner T.D., Schmidt H.W., Murad F. Interactions of endothelins and EDRF in bovine native endothelial cells: selective effects of endothelin-3 // Amer. J. Physiol. - 1992. - 262. - H1600-H1605.
51. Washizuka T., Horie M., Watanuki M., Sasayama S. Endothelin-1 inhibits the slow component of cardiac delayed rectifier K^+ currents via a pertussis toxin-sensitive mechanism // Circulat Res. - 1997. - 81. - P. 211-218.
52. Yamazaki T., Kudo S., Zou Y. et al. Endothelin-1 and angiotensin II synergistically mediate stretch-induced cardiac hypertrophy // Circulation. - 1995. - 90. (suppl. 1). - P. 1-569.
53. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // Nature. - 1988. - 332. - P. 411-415.
54. Yoshimoto S., Ishizaki Y., Sasaki T., Murota S.I. Effect of carbon dioxide and oxygen on endothelin production by cultured porcine cerebral endothelial cells // Stroke. - 1991. - 22. - P. 378-383.

Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 27.10.97