

УДК 57:616.12-009.86

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

^{1,2}Чаулин А.М., ¹Григорьева Ю.В., ¹Суворова Г.Н.

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

В последнее время эндотелиновая система, состоящая из трех основных пептидов (ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3) и двух типов рецепторов (ЕТА и ЕТВ), рассматривается в качестве одного из ключевых регуляторов функций почек и артериального давления, поддержание которых имеет жизненно важную роль для организма человека. Понимание точной роли и регуляторных механизмов эндотелиновой системы является фундаментом для улучшения диагностических и лечебных подходов при ведении пациентов, страдающих артериальной гипертензией и почечными патологиями. Цель данной статьи заключается в систематизации информации о роли эндотелиновых рецепторов в регуляции функции почек и артериального давления. Для достижения поставленной цели проведен анализ зарубежной литературы по базам данных Embase и Pubmed. По результатам проведенного анализа литературы выявлено, что эндотелиновая система играет важную роль в регуляции функции почек и артериального давления, контролируя водно-солевой гомеостаз организма и тонус (диаметр просвета) артериальных сосудов. Нарушение регуляторных эффектов эндотелиновой системы способствует развитию артериальной гипертензии. Кроме того, эндотелиновая система участвует в патогенезе почечных заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и уточнения молекулярных механизмов регуляции функций почек и артериального давления, что поможет разработать новые группы лекарственных препаратов для лечения заболеваний почек и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: обзор литературы, артериальное давление, эндотелиновые рецепторы, вазопрессия, эндотелин-1, натрийурез, циркадные ритмы

THE ROLE OF ENDOTHELIN RECEPTORS IN THE REGULATION OF KIDNEY FUNCTION AND BLOOD PRESSURE

^{1,2}Chaulin A.M., ¹Grigoreva Yu.V., ¹Suvorova G.N.

¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara,

e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Recently, the endothelin system consisting of three main peptides (ET-1, ET-2, ET-3) and two types of receptors (ETA and ETB) has been considered as one of the key regulators of kidney function and blood pressure, the maintenance of which has a vital role for the human body. Understanding the exact role and regulatory mechanisms of the endothelin system is the foundation for improving diagnostic and therapeutic approaches in the management of patients suffering from hypertension and renal pathologies. The purpose of this article is to systematize information about the role of endothelin receptors in the regulation of kidney function and blood pressure. To achieve this goal, the analysis of foreign literature on Embase and Pubmed databases was carried out. According to the results of the literature analysis, it was revealed that the endothelin system plays an important role in the regulation of kidney function and blood pressure, controlling the body's water-salt homeostasis and the tone (diameter of the lumen) of arterial vessels. Violation of the regulatory effects of the endothelin system contribute to the development of arterial hypertension. In addition, the endothelin system is involved in the pathogenesis of renal diseases. Further studies are needed to confirm and clarify the molecular mechanisms of regulation of kidney function and blood pressure, which will help to develop new groups of drugs for the treatment of kidney diseases and hypertension.

Keywords: literature review, blood pressure, endothelin receptors, vasopression, endothelin-1, natriuresis, circadian rhythms

Регуляция функций почек и артериального давления имеет жизненно важную роль для организма человека, в связи с чем усилия многих исследователей направлены на открытие новых регуляторных молекул и изучения их конкретной физиологической роли. Тесная связь функционального состояния почек и артериального давления известна давно. Так, при ослаблении функции почек отмечается нарастание объема циркулирующей крови, что приводит к повы-

шению артериального давления [1]. В свою очередь, высокое артериальное давление приводит к усилению скорости клубочковой фильтрации и повышению диуреза, что способствует снижению объема циркулирующей крови и нормализации артериального давления. Процессы регуляции артериального давления и диуреза могут нарушаться, что лежит в основе ряда опасных патологических состояний: артериальная гипертензия, атеросклеротические формы сердеч-

но-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) сердечная недостаточность, гломерулопатии, хроническая болезнь почек (ХБП) и др. [2–4]. Благодаря достижениям методов молекулярной биологии и биохимии в последнее время было открыто множество пептидов, мишенями которых являются клетки почек и сосудов. К числу наиболее значимых регуляторных пептидов относятся молекулы эндотелинов и их рецепторов, которые образуют эндотелиновую систему.

Эндотелиновая система оказывает глубокое влияние как на сосудистую, так и на канальцевую функцию почек и играет ключевую роль в контроле потребления соли и воды. В дополнение к эндотелиальным клеткам, из которых первоначально был выделен эндотелин-1 (ЕТ-1), было показано, что большинство типов клеток в почках продуцируют и связывают ЕТ-1, причем эпителиальные клетки почечных канальцев, особенно внутреннего медуллярного собирательного протока, имеют большое значение [5]. Из трех эндотелиновых пептидов (ЕТ-1, ЕТ-2 и ЕТ-3) ЕТ-1 обычно рассматривается как основная циркулирующая форма, она была наиболее широко изучена. Однако следует отметить, что как ЕТ-1, так и ЕТ-3 продуцируются канальцевыми клетками и могут способствовать внутрипочечному действию эндотелиновой системы [5]. Данные об экспрессии ЕТ-2 менее обширны, но, по крайней мере на уровне мРНК, ЕТ-2, по-видимому, присутствует в почках большинства видов. Высвобождение эндотелинов из поляризованных клеток происходит аблюминально [6], что подчеркивает важность этой системы как паракринного/аутокринного модулятора функции почек.

Эндотелины действуют через два рецептора, связанных с G-белком, ЕТА и ЕТВ, которые высоко экспрессируются в почках. Экспрессия рецепторов ЕТВ преобладает в канальцевых эпителиальных клетках и, как правило, считается единственным рецептором эндотелина, экспрессируемым эндотелием, тогда как гладкие мышцы сосудов почек экспрессируют как рецепторы ЕТА, так и ЕТВ. Рецептор ЕТА связывает пептиды с разной силой сродства (ЕТ-1 ≥ ЕТ-2 ≥ ЕТ-3), а рецептор ЕТВ связывает все три пептида с аналогичным высоким сродством. Эти рецепторы задействуют множество внутриклеточных сигнальных путей специфичным для типа клетки образом [7, 8]. Так, рецепторы ЕТА и ЕТВ на гладкомышечных клетках сосудов увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ и вызывают сужение сосудов, что является доминирующим эффектом ЕТ-1 в большин-

стве сосудистых русел. Эндотелиальные рецепторы ЕТВ оказывают сосудорасширяющее влияние посредством выработки оксида азота (NO) и сосудорасширяющих простаноидов и эйкозаноидов. Рецептор ЕТВ также служит рецептором «клиренса» для эндотелинов, опосредуя их интернализацию и деградацию. Соответственно, фармакологическая блокада или дисфункция рецептора ЕТВ увеличивает доступность эндотелинов для связывания с рецептором ЕТА. Рецепторы ЕТВ, расположенные на канальцевых эпителиальных клетках, индуцируют сигнальные пути, конечным эффектом которых обычно является ингибирование реабсорбции соли и воды. Как продукция ЕТ-1, так и плотность рецепторов выше в мозговом веществе почек, чем в коре, при этом рецепторы ЕТВ преобладают, однако соотношения рецепторов ЕТА и ЕТВ различаются у разных видов [7, 8].

Цель данной статьи заключается в систематизации информации о роли эндотелиновых рецепторов в регуляции функции почек и артериального давления.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами проведен анализ зарубежной литературы по базам данных Embase и PubMed. В общей сложности было проанализировано порядка 130 опубликованных литературных источников.

Результаты исследования и их обсуждение

ЕТ-1 как мощный сосудосуживающий медиатор для почек

ЕТ-1 уже давно был признан мощным сосудосуживающим медиатором [9], и сосудистая сеть почек чрезвычайно чувствительна к его действию [10]. Примечательно, что вазоконстрикция почечных сосудов в ответ на ЕТ-1 необычайно длительно по сравнению с другими вазоконстрикторами, такими как ангиотензин II, который вызывает временное снижение почечного кровотока при болюсном введении. В качестве возможного объяснения было предложено необратимое связывание ЕТ-1 с его рецепторами, но другое исследование показало, что ЕТ-1 индуцирует дифосфорилирование регуляторной легкой цепи миозина в афферентных артериолах с последующим более медленным дефосфорилированием этого белка, потенциально опосредующим длительную вазоконстрикцию, индуцированную ЕТ-1 [10]. Есть некоторые доказательства того, что кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП) может служить физиоло-

гическим антагонистом связывания ЕТА-рецептора ЕТ-1 в почечном и некоторых других сосудистых руслах, что позволяет остановить сокращение гладкомышечных сосудистых клеток и, соответственно, уменьшить вазоконстрикцию [11]. Чувствительность сосудистой сети почек к сосудосуживающему действию ЕТ-1 может способствовать развитию артериальной гипертензии, а также модулируется высоким потреблением соли.

В отличие от выраженных сосудосуживающих эффектов эндотелина на почечный кортикальный и общий почечный кровоток, болюсная инъекция ЕТ-1 крысам и кроликам вызывает временное опосредованное рецептором ЕТВ увеличение мозгового кровотока в почках [12]. Значение этого медуллярного сосудорасширяющего влияния эндотелина заключается в концепции, отстаиваемой А. Cowley et al [13], что гемодинамические изменения в мозговом кровообращении почек (либо шунтирование кровотока из коры в мозговое вещество, либо относительно плохая ауторегуляция мозговой микроциркуляции в ответ на повышение артериального давления) лежат в основе механизма «давление – натрийурез», при котором повышенный мозговой кровоток увеличивает интерстициальное гидростатическое давление и способствует выведению солей и воды. Система эндотелина особенно хорошо подходит для того, чтобы служить усилителем этого механизма, при этом этот паракринный/аутокринный медиатор вырабатывается и способен воздействовать как на канальцевые, так и на сосудистые элементы мозгового вещества почек, что позволяет осуществлять перекрестные взаимодействия. Важно отметить, что ЕТ-1, полученный из собирательных протоков, регулирует активность синтазы оксида азота (NOS) в мозговом веществе таким образом, что выработка NO, которая имеет решающее значение для регуляции давления, ослабевает, что приводит к ослаблению натрийуреза у мышей с нокаутом ЕТ-1, специфичным для собирательных протоков [14]. Относительная резистентность к индуцированной ЕТ-1 медуллярной вазоконстрикции также, по-видимому, способствует большей опосредованной ЕТ-1 диуретической и натрийуретической реакциям у самок крыс по сравнению с самцами [15]. Активация рецепторов ЕТ на канальцевых эпителиальных клетках ингибирует реабсорбцию жидкости [5], и поэтому медуллярная эндотелиновая система обеспечивает координацию сосудистых и канальцевых действий для стимулирования выведения соли и воды *in vivo*.

ЕТ-1 в почечных клубочках

Клубочковая экспрессия ЕТ-1 повышается при различных заболеваниях почек. В дополнение к стимулированию пролиферации мезангиальных клеток и способности изменять СКФ посредством воздействия на предгломерулярные и постгломерулярные микрососуды [5], недавние исследования показывают, что ЕТ-1 через рецептор ЕТА напрямую увеличивает проницаемость клубочков для альбумина. Это было продемонстрировано с использованием изолированных клубочков *ex vivo* [16] и с использованием двухфотонной микроскопии *in vivo* [17]. Двухфотонная микроскопия также показала, что отфильтрованный альбумин поглощается проксимальными канальцами, обеспечивая дополнительное патологическое действие эндотелина, поскольку ряд исследований показывают, что повышенное поглощение альбумина проксимальными канальцами оказывает повреждающее действие. Другое недавнее исследование продемонстрировало, что хроническая инфузия субпрессорной дозы ЕТ-1 увеличивает окислительный стресс в клубочках и что высокое потребление соли усиливает экспрессию ЕТ-1 в эндотелиальных клетках клубочков и окислительный стресс в клубочках через рецепторы ЕТА [18]. Два недавних исследования клеток подоцитов показали, что, во-первых, активация рецептора ЕТА способствует фенотипическим изменениям в подоцитах до более мезенхимального состояния, и это может способствовать образованию гиперпластического поражения [19], а во-вторых, специфичный для подоцитов нокаут рецепторов ЕТА и ЕТВ защищает мышей от вызванного диабетом повреждения клубочков и потери подоцитов [20]. Вместе эти результаты расширяют наше понимание механизмов, с помощью которых эндотелиновая система способствует развитию протеинурических заболеваний почек.

В дополнение к опосредованному повреждению клубочков эндотелины, действующие преимущественно через рецептор ЕТА, также участвуют в повреждении почечной паренхимы, приводящем к прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). Было показано, что на модели реноваскулярного заболевания свиней блокада рецептора ЕТА в значительной степени предотвращает или обращает вспять микрососудистое повреждение, фиброз и атрофию стенозированной почки, а также улучшает перфузию и функцию почек [21].

*Роль эндотелина
в регуляции диуреза и натрийуреза*

Преобладающий канальцевый эффект эндотелинов заключается в противодействии реабсорбции соли и воды, способствуя диурезу и натрийурезу [5, 21]. Собирательный проток является ключевым местом для этого эффекта, что подтверждается задержкой натрия и чувствительностью к соли кровяного давления в результате удаления ET-1 из клеток собирательного протока. Удаление рецепторов ETB из клеток собирательного протока также способствует развитию чувствительной к соли гипертензии [5]. Это открытие, вполне вероятно, отражает существование важного паракринного действия ET-1 в собирательных протоках. Работы за последние несколько лет показывают, что множественные, преимущественно опосредованные рецептором ETB сигнальные пути снижают активность эпителиального натриевого канала (ENaC) в собирательном протоке, а также повышают деградацию ENaC [22]. Кроме того, ET-1 снижает чувствительность собирательных протоков к действию аргинина-вазопрессина, который усиливает реабсорбцию воды [22]. Считается, что толстая восходящая часть петли Генле также способствует пронатрийуретическим эффектам эндотелинов посредством ET-1 через рецепторы ETB, способствующие выработке оксида азота (NO), однако конкретный механизм данного влияния пока не изучен [23].

Синергизм между канальцевым и сосудистым эффектами эндотелинов в стимулировании выведения соли и воды особенно очевиден в условиях высокого потребления соли. Опубликованные данные показывают, что выработка и высвобождение ET-1 почками увеличиваются в ответ на высокое потребление соли [24]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что увеличение осмолярности может служить сигналом для увеличения выработки и высвобождения эндотелина и усиления регуляции критических нижестоящих медиаторов в мозговом веществе почки, таких как NOS3 [23]. Недавние исследования сосредоточились на напряжении сдвига, возникающем при увеличении потока в трубах, в качестве стимула для выработки ET-1 в почечных канальцах. Увеличенный поток сам по себе увеличивает выработку ET-1 в собирательном канале [24]. Более того, усиленная канальцевая доставка натрия, ENaC-опосредованный вход натрия и митохондриальный обмен Na-Ca²⁺ также способствуют синтезу ET-1 в собирательном канале [25]. Высокое потребле-

ние соли усиливает расширение сосудов и уменьшает сужение сосудов юкстамедуллярных эфферентных артериол в ответ на ET-1, а также усиливает реакцию мозгового кровотока на пептид-предшественник ET-1. Эти эффекты усиливают прямое ET-1-опосредованное ингибирование реабсорбции канальцевой жидкости.

Недавние исследования показывают, что рецептор ETA также играет роль в усвоении почками соли и воды, способствуя феномену задержки жидкости, наблюдаемому у пациентов, получающих антагонисты рецептора ETA. Экспрессия рецептора ETA в канальцах низкая по сравнению с рецептором ETB [5]. Недавнее исследование продемонстрировало, что рецепторы ETA могут способствовать ингибирующему действию ET-1 на активность ENaC и реабсорбцию натрия кортикальным собирательным протоком [26]. При разрушении рецептора ETA по всему нефрону взрослых мышей отмечалась небольшая задержка жидкости в организме, которую было легче обнаружить, когда мышей помещали на диету с высоким содержанием натрия [27]. Удаление рецепторов ETA из гладкомышечных клеток мышечной ткани обеспечивало защиту от задержки жидкости, индуцированной антагонистом рецептора ETA. Это исследование свидетельствует о том, что сосудорасширяющий эффект, возникающий в результате блокады рецептора ETA, также может способствовать задержке жидкости [28, 29]. Рецепторы ETA были вовлечены в натрийуретический эффект интрамедуллярной инфузии ET-1 у самок крыс [15], но было ли это опосредовано конкретно канальцевыми рецепторами ETA, неизвестно.

Что касается регуляции артериального давления, то вклад канальцевых рецепторов эндотелина также требует уточнения. В одном из исследований сообщалось, что ни клеточно-специфическая, ни полная делеция рецептора ETA в нефроне не влияют на кровяное давление ни при нормальной, ни при диете с высоким содержанием соли [27]. Однако комбинированная основная клеточная делеция как рецепторов ETA, так и ETB приводит к большему солезависимому повышению артериального давления, чем нокаут только рецепторов ETB [30]. Это может свидетельствовать о существовании функциональной кооперации и даже гетеродимеризации между рецепторами ETA и ETB, что подчеркивает возможность того, что рецепторы ETA могут играть более важную роль в условиях нарушения функции рецепторов ETB.

Циркадные ритмы эндотелина

Важность суточных колебаний артериального давления, подчеркнутая повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемых при так называемом «неснижении ночного артериального давления», в настоящее время хорошо известна. Также появляется все больше свидетельств того, что многие аспекты функции почек имеют циркадные колебания [31]. Недавние исследования начали давать представление о молекулярных механизмах, управляющих этими суточными ритмами, называемыми циркадными часами, и было показано, что эндотелиновая система находится под ее контролем, как в почках, так и в других органах [32]. Сам ген ET-1 является мишенью для часового белка Per1, который подавляет транскрипцию ET-1 в собирательном протоке. У мышей с нокаутом Per1 наблюдается повышение уровня ET-1 в почечной ткани [33]. Что касается суточных изменений, почечная мРНК ET-1 была высокой во время активной фазы и низкой во время неактивной фазы сна, что соответствует реципрокному паттерну экспрессии Per1, тогда как уровни пептида ET-1 были выше во время неактивной фазы [33]. мРНК рецепторов ETA и ETB также имеют суточные вариации в почках, которые, по-видимому, не зависят от Per1, причем ETA выше во время неактивной фазы, тогда как экспрессия рецептора ETB была выше в коре головного мозга во время неактивной фазы [32]. Per1 также усиливает экспрессию альфа-субъединицы ENaC [33], канала, который ингибируется ET-1 в собирательном протоке, что приводит к стимулированию натрийуреза. Соответственно, измененная функция циркадных часов может вызвать нарушение регуляции эндотелиновой системы, как внутри почек, так и за их пределами, что влияет на солевой и водный гомеостаз, а также контроль артериального давления.

Существуют клинические доказательства того, что циркадные ритмы в эндотелиновой системе изменяются и способствуют возникновению патологических состояний у людей. Например, недавно было показано, что нарушение нормальных суточных колебаний артериального давления у пациентов с ХБП по крайней мере частично связано с активацией эндотелиновой системы, при этом блокада рецептора ETA усиливает «ночное снижение» артериального давления [34]. По мере роста фундаментального научного понимания того, как циркадные часы регулируют эндотелиновую систему, несомненно, будет расти и наше понимание того, как измененная функция биоритмов

может способствовать возникновению различных заболеваний.

Эндотелин как фактор, влияющий на артериальную гипертензию

Вскоре после открытия эндотелина в сосудах интерес исследователей был обращен к потенциальной роли ET-1 в развитии гипертензии. На данный момент известно, что блокада рецептора ETA или обоих рецепторов ETA и ETB снижает кровяное давление у людей с гипертензией [35] и ослабляет или устраняет гипертензию на нескольких экспериментальных животных моделях гипертензии в результате инфузии ангиотензина II [36], крысах соль-чувствительной линии Даля и дезоксикортикостерон-индуцированной гипертензии [37], а также при других заболеваниях, таких как преэклампсия и системная красная волчанка [5].

На системном уровне повышенная экспрессия и высвобождение ET-1 в сосудах, приводящие к сочетанию вазоконстрикции и ремоделирования сосудов, увеличивая общее периферическое сопротивление, могут лежать в основе сосудистого вклада ET-1 в гипертензию [8]. Эти преимущественно опосредованные рецепторами ETA эффекты на сосудистую сеть сопровождаются окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и воспалением, а также сложными изменениями внутриклеточных сигнальных путей и наблюдались как на животных моделях, так и в биопсиях у людей с артериальной гипертензией [8]. Делеция ET-1 вызывает умеренное снижение артериального давления [38], а увеличение выработки ET-1 в сосудах может приводить к гипертензии. Кроме того, у мышей со сверхэкспрессией ET-1 в эндотелии наблюдалось ремоделирование сосудов, воспаление и окислительный стресс. При введении диеты с высоким содержанием соли сосудистый фенотип ухудшался, и у мышей с избыточной экспрессией ET-1 развивалась выраженная гипертензия, также подчеркивая роль ET-1 в формировании чувствительной к соли гипертензии [39].

Действия эндотелина вне почек, несомненно, могут способствовать развитию гипертензии, но внутрипочечные действия также, вероятно, играют более важную роль. Повышенная почечная мРНК ET-1 и повышенная экскреция ET-1 с мочой [40, 41] при гипертензивных состояниях являются убедительными доказательствами того, что почечная продукция ET-1 увеличивается при гипертензии. Также было обнаружено повышенное содержание пептида ET-1 в самой почке при артериальной гипертензии

[42]. Преимущественно действия, опосредованные рецептором ETA, были связаны с артериальной гипертензией. К ним относятся опосредованное рецептором ETA повышение сосудистого сопротивления почек в исследованиях как на животных, так и на людях [43–45]. ET-1 также может способствовать образованию активных форм кислорода в почках [46], а повышенные уровни ET-1 сами по себе способствуют воспалению почек через активацию рецептора ETA [47]. Кроме того, в настоящее время широко признано, что Т-клетки способствуют развитию гипертензии. Активация рецептора ETA увеличивает инфильтрацию коркового вещества почек мышцей Т-клетками при гипертензии, индуцированной ангиотензином II, а недавние исследования *in vitro* продемонстрировали, что активация рецептора ETA усиливает выработку CD4+ Т-клетками интерлейкина-17 (IL-17) [48], цитокина, который вовлечен в патогенез гипертензии [49]. Было выдвинуто предположение, что активация рецептора ETA может способствовать воспалению почек или инфильтрации паренхимы иммунными клетками через стресс эндоплазматического ретикулума [50], что является еще одним новым механизмом при гипертензии.

Заключение

Таким образом, эндотелиновая система играет важную роль в регуляции функции почек и артериального давления, контролируя водно-солевой гомеостаз организма и тонус (диаметр просвета) артериальных сосудов. Нарушение регуляторных эффектов эндотелиновой системы способствует развитию артериальной гипертензии. Кроме того, эндотелиновая система участвует в патогенезе почечных заболеваний, способствуя повреждению клубочков и прогрессированию хронической болезни почек. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и уточнения молекулярных механизмов регуляции функций почек и артериального давления, что поможет разработать новые группы лекарственных препаратов для лечения заболеваний почек и артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Chaulin A. Clinical and Diagnostic Value of Highly Sensitive Cardiac Troponins in Arterial Hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2021. Vol. 17. P. 431–443.
2. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология.* 2019. Т. 59. № 11. С. 66–75.
3. Chaulin A.M. Biology of Cardiac Troponins: Emphasis on Metabolism. *Biology (Basel).* 2022. Vol. 11. No 3. P. 429.

4. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30101> (дата обращения: 10.07.2022).
5. Kohan D.E. Endothelin synthesis by rabbit renal tubule cells. *Am J Physiol.* 1991. Vol. 261 (2 Pt. 2). P. 221–226.
6. Raina R., Chauvin A., Vajapey R., Khare A., Krishnapa V. Endothelin-1 as a therapeutic target in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2019. Vol. 91. No. 6. P. 370–379.
7. Kohan D.E., Rossi N.F., Inscho E.W., Pollock D.M. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiol Rev.* 2011. Vol. 91. No. 1. P. 1–77.
8. Rautureau Y., Schiffrin E.L. Endothelin in hypertension: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012. Vol. 21. No. 2. P. 28–36. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32834f0092.
9. Асфандияров Ф.Р., Ляшенко В.В., Полунина Е.А. Анализ уровня эндотелина-1 у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с и без синдрома зависимости от алкоголя // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27837> (дата обращения: 10.07.2022).
10. Takeya K., Wang X., Kathol I., Loutzenhiser K., Loutzenhiser R., Walsh M.P. Endothelin-1, but not angiotensin II, induces afferent arteriolar myosin diphosphorylation as a potential contributor to prolonged vasoconstriction. *Kidney Int.* 2015. Vol. 87. No. 2. P. 370–81.
11. Meens M.J., Mattheij N.J., Nelissen J., Lemkens P., Compeer M.G., Janssen B.J., De Mey J.G. Calcitonin gene-related peptide terminates long-lasting vasopressor responses to endothelin 1 in vivo. *Hypertension.* 2011. Vol. 58. No. 1. P. 99–106.
12. Guan Z., VanBeusecum J.P., Inscho E.W. Endothelin and the renal microcirculation. *Semin Nephrol.* 2015. Vol. 35. No. 2. P. 145–155.
13. Cowley A.W. Jr. Role of the renal medulla in volume and arterial pressure regulation. *Am J Physiol.* 1997. Vol. 273 (1 Pt. 2). P. R1–15.
14. Schneider M.P., Ge Y., Pollock D.M., Pollock J.S., Kohan D.E. Collecting duct-derived endothelin regulates arterial pressure and Na excretion via nitric oxide. *Hypertension.* 2008. Vol. 51. No. 6. P. 1605–1610.
15. Nakano D., Pollock D.M. Contribution of endothelin A receptors in endothelin 1-dependent natriuresis in female rats. *Hypertension.* 2009. Vol. 53. No. 2. P. 324–330.
16. 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. Vol. 56. No. 5. P. 942–949.
17. Saleh M.A., Sandoval R.M., Rhodes G.J., Campos-Bilderback S.B., Molitoris B.A., Pollock D.M. Chronic endothelin-1 infusion elevates glomerular sieving coefficient and proximal tubular albumin reuptake in the rat. *Life Sci.* 2012. Vol. 91. No. 13–14. P. 634–637.
18. Heimlich J.B., Speed J.S., Bloom C.J., O'Connor P.M., Pollock J.S., Pollock D.M. ET-1 increases reactive oxygen species following hypoxia and high-salt diet in the mouse glomerulus. *Acta Physiol (Oxf).* 2015. Vol. 213. No. 3. P. 722–730.
19. Buelli S., Rosanò L., Gagliardini E., Corna D., Longaretti L., Pezzotta A., Perico L., Conti S., Rizzo P., Novelli R., Morigi M., Zoja C., Remuzzi G., Bagnato A., Benigni A. β -arrestin-1 drives endothelin-1-mediated podocyte activation and sustains renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2014. Vol. 25. No. 3. P. 523–533.
20. Lenoir O., Milon M., Virsolvy A., Hénique C., Schmitt A., Massé J.M., Kotelevtsev Y., Yanagisawa M., Webb D.J., Richard S., Tharaux P.L. Direct action of endothelin-1 on podocytes promotes diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2014. Vol. 25. No. 5. P. 1050–1062.

21. Chade A.R., Stewart N.J., Peavy P.R. Disparate effects of single endothelin-A and -B receptor blocker therapy on the progression of renal injury in advanced renovascular disease. *Kidney Int.* 2014. Vol. 85. No. 4. P. 833–844.
22. Kohan D.E. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013. Vol. 305. No. 7. P. R659–668.
23. Herrera M., Hong N.J., Ortiz P.A., Garvin J.L. Endothelin-1 inhibits thick ascending limb transport via Akt-stimulated nitric oxide production. *J Biol Chem.* 2009. Vol. 284. No. 3. P. 1454–1460.
24. Lyon-Roberts B., Strait K.A., van Peursesem E., Kittikusuth W., Pollock J.S., Pollock D.M., Kohan D.E. Flow regulation of collecting duct endothelin-1 production. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011. Vol. 300. No. 3. P. F650–656.
25. Pandit M.M., Strait K.A., Matsuda T., Kohan D.E. Na delivery and ENaC mediate flow regulation of collecting duct endothelin-1 production. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012. Vol. 302. No. 10. P. 1325–1330. DOI: 10.1152/ajprenal.00034.2012.
26. Lynch I.J., Welch A.K., Kohan D.E., Cain B.D., Wingo C.S. Endothelin-1 inhibits sodium reabsorption by ET(A) and ET(B) receptors in the mouse cortical collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013. Vol. 305. No. 4. P. F568–573.
27. Stuart D., Rees S., Woodward S.K., Koesters R., Strait K.A., Kohan D.E. Disruption of the endothelin A receptor in the nephron causes mild fluid volume expansion. *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. P. 166.
28. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Кая О.В., Дремина Н.Н., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–6. С. 1281–1287. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37759> (дата обращения: 15.07.2022).
29. Jin C., Speed J.S., Hyndman K.A., O'Connor P.M., Pollock D.M. Sex differences in ET-1 receptor expression and Ca²⁺ signaling in the IMCD. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013. Vol. 305. No. 8. P. F1099–1104.
30. Kapsokalyvas D., Schiffers P.M., Majj N., Suylen D.P., Hackeng T.M., van Zandvoort M.A., De Mey J.G. Imaging evidence for endothelin ETA/ETB receptor heterodimers in isolated rat mesenteric resistance arteries. *Life Sci.* 2014. Vol. 11. No. 1–2. P. 36–41.
31. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 3S. С. 4061.
32. Richards J., Welch A.K., Barilovits S.J., All S., Cheng K.Y., Wingo C.S., Cain B.D., Gumz M.L. Tissue-specific and time-dependent regulation of the endothelin axis by the circadian clock protein Per1. *Life Sci.* 2014. Vol. 118. No. 2. P. 255–262.
33. Stow L.R., Richards J., Cheng K.Y., Lynch I.J., Jeffers L.A., Greenlee M.M., Cain B.D., Wingo C.S., Gumz M.L. The circadian protein period 1 contributes to blood pressure control and coordinately regulates renal sodium transport genes. *Hypertension.* 2012. Vol. 59. No. 6. P. 1151–1156.
34. Dhaun N., Moorhouse R., MacIntyre I.M., Melville V., Oosthuizen W., Kimmitt R.A., Brown K.E., Kennedy E.D., Goddard J., Webb D.J. Diurnal variation in blood pressure and arterial stiffness in chronic kidney disease: the role of endothelin-1. *Hypertension.* 2014. Vol. 64. No. 2. P. 296–304.
35. Bakris G.L., Lindholm L.H., Black H.R., Krum H., Linas S., Linseman J.V., Arterburn S., Sager P., Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension.* 2010. Vol. 56. No. 5. P. 824–830.
36. Boesen E.I., Krishnan K.R., Pollock J.S., Pollock D.M. ETA activation mediates angiotensin II-induced infiltration of renal cortical T cells. *J Am Soc Nephrol.* 2011. Vol. 22. No. 12. P. 2187–2192.
37. Montezano A.C., Callera G.E., Mota A.L., Fortes Z.B., Nigro D., Carvalho M.H., Zorn T.M., Tostes R.C. Endothelin-1 contributes to the sexual differences in renal damage in DOCA-salt rats. *Peptides.* 2005. Vol. 26. No. 8. P. 1454–1462.
38. Kisanuki Y.Y., Emoto N., Ohuchi T., Widyantoro B., Yagi K., Nakayama K., Kedziński R.M., Hammer R.E., Yanagisawa H., Williams S.C., Richardson J.A., Suzuki T., Yanagisawa M. Low blood pressure in endothelial cell-specific endothelin 1 knockout mice. *Hypertension.* 2010. Vol. 56. No. 1. P. 121–128.
39. Huang G., Cheng P., Ding L., Wang L., Hu J., Zhang Y., Cai G., Chen M., Shen A., Gao S. Protective effect of Xin-Ji-Er-Kang on cardiovascular remodeling in high salt-induced hypertensive mice. *Exp Ther Med.* 2019. Vol. 17. No. 3. P. 1551–1562.
40. Dhaun N., Lilitkamtakul P., Macintyre I.M., Muilwijk E., Johnston N.R., Kluth D.C., Webb D.J., Goddard J. Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009. Vol. 296. No. 6. P. F1477–1483.
41. Limberg J.K., Baker S.E., Petersen-Jones H., Guo W., Huang A., Jensen M.D., Singh P. Endothelin-1 as a novel target for the prevention of metabolic dysfunction with intermittent hypoxia in male participants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2022. In Press.
42. Wang L., Wang L., Yan F. Understanding the molecular mechanism of endothelin ET_A receptor selecting isopeptides endothelin-1 and -3. *Biophys J.* 2022. Vol. 121. No. 13. P. 2490–2502.
43. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10–2. С. 210–214.
44. Simsek F., Turunc E., Keskin-Arslan E., Erol H., Acar S., Atakul B.K., Aydogmus S., Temiz T. Molecular mechanisms involved in pre-eclampsia through expressional regulation of endothelin-1. *Placenta.* 2022. Vol. 124. P. 55–61.
45. Hoenicka M., Sabau M., Liebold A., Hofmann H.S., Ried M. Preservation of Adrenoceptor and Endothelin Receptor Mediated Vasoconstriction and of Endothelium-Dependent Relaxation after Cold Storage of Explanted Blood Vessels for ex vivo Analyses. *J Vasc Res.* 2022. Vol. 21. P. 1–11.
46. A J., Bc S., S S. Effect of Captopril and BQ123 Endothelin-1 Antagonist on Experimentally Induced Hyperlipidemic Nephropathy in Rats. *Recent Pat Biotechnol.* 2022. In Press.
47. Abraham G.R., Kuc R.E., Althage M., Greasley P.J., Ambery P., Maguire J.J., Wilkinson I.B., Hoole S.P., Cheriyan J., Davenport A.P. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2022. Vol. 167. P. 92–96.
48. Tanaka K., Yoshioka K., Tatsumi K., Kimura S., Kasuya Y. Endothelin regulates function of IL-17-producing T cell subset. *Life Sci.* 2014. Vol. 118. No. 2. P. 244–247.
49. De Miguel C., Pollock J.S. Does endoplasmic reticulum stress mediate endothelin-1-induced renal inflammation? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013. Vol. 305. No. 2. P. R107–109.
50. De Miguel C., Hamrick W.C., Hobbs J.L., Pollock D.M., Carmines P.K., Pollock J.S. Endothelin receptor-specific control of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the kidney. *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 43152.