

УДК 616.314.17-008.1-002:616.13/-06:616.005.2-8+616.151.5-036

Н.В. Яричківська

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У СУДИННОМУ ГЕМОСТАЗІ ТКАНИН ПАРОДОНТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

В основі етіології та патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) вагоме місце займають судинні порушення як у самих тканинах пародонта, так і в загальносудинній системі [1-3]. Є пряма залежність між ступенем ушкодження судин пародонта і глибиною деструкційного процесу в навкол зубних тканинах [4]. Ключовою ланкою в забезпеченні функціонування мікросудин є ендотелій [5; 6]. Його дисфункція порушує мікроциркуляторний гемостаз, спричиняє зміни тканин, які призводять до виникнення ХГП [2; 7; 8].

Одним із біомаркерів і потужних судинозвужувальних речовин, які синтезуються в ендотелії, є ендотелін-1 (ЕТ-1) [8; 9]. Ендотеліни були ідентифіковані М. Yanagisawa в 1988 році. Це три різні підтипи поліпептидів, які включають ЕТ-1, ЕТ-2 і ЕТ-3. Найпоширенішим ізомером є ЕТ-1, який виявлений у людей. Він складається із залишків 21 амінокислот із двома бісульфідними зв'язками [7]. Численними дослідженнями встановлено, що ЕТ-1 продукується як різними клітинами тканин пародонта, так і в різній кількості під впливом ендотеліноперетворювального ферменту, який міститься всередині та на поверхні клітин. Значною мірою ЕТ-1 секретують фібробласти ясен і пародонта [10-13], епітеліальні [14; 15], а також ендотеліоцити судин [16] і кератиноцити ясен людини [12]. Здебільшого ЕТ-1 продукують ендотеліальні й епітеліальні клітини, макрофаги, клітини гладкої мускулатури і фібробласти [12]. Неповний період життя становить 10-20 хв, у плазмі крові – 4-7 хв [9]. За результатами досліджень, середня концентрація ЕТ-1 як у регіональній капілярній крові з ясен, так і периферичній венозній плазмі крові, в тканинах ясен становить від 1,2 до 4 фмоль/мл, а в ротовій рідині – 0,47±0,05 фмоль/мл [2; 11; 17-19].

Основний механізм дії ендотелінів полягає у звільненні кальцію, що викликає стимулювання всіх фаз гемостазу і скорочення та ріст гладких м'язів судин і зменшення їхнього діаметра. При паракринно-автокринній дії ЕТ-1 у відповідь на вазоконстриктори ендотелій продукує досить різні біоактивні речовини, зокрема антиагреганти, вазодилататори (простациклін, NO), натрійуретичний пептид [8; 9]. Ефекти ендотелінів визначаються також властивостями рецепторів, із якими вони сполучаються. Утворюючи з'єднання з ендотелін-А рецепторами, вони гальмують синтез NO в судинах і викликають їх звуження, а з рецепторами В-1 спричиняють розширення судин (пригнічують утворення цАМФ і підсилюється синтез NO). Невисока концентрація ендотеліну, що продукується за фізіологічних умов, зумовлює розширення мікросудин, натомість високі рівні, які досягають, наприклад, при ушкодженні ендотелію, викликають вазоконстрикцію. Великі дози ендотелінів, які вводили пацієнтам, які дали згоду на обстеження, призводили до istotних змін системної гемодинаміки: зниження частоти серцевих скорочень і ударного об'єму серця, збільшення на 50% судинного опору у великому колі кровообігу і на 130% – у малому [9]. Порушення ендотелінозалежної вазодилатації спостерігається і в осіб похилого віку, з надмірною вагою тіла, при курінні, хо-

лестеринемії, в частих стресових ситуаціях [19].

Рівень ЕТ-1 у організмі регулюється різними фізіологічно активними речовинами та змінами напруження в стінці судин. Відтак, активаторами продукування і звільнення ЕТ-1 є адреналін, вазопресин, ангіотензин-II, цитокіни, а також вільні радикали, ендотоксини і фізичні стимули. Експресію ендотелінів підсилюють також тромбін (активує ендотеліноперетворювальний фермент) і тромбоцити. Ендотеліни активують адгезію й агрегацію тромбоцитів [8; 9]. Натомість інгібіторами продукування ЕТ-1 є NO, простациклін і натрійуретичний фактор [9; 19]. Окрім того, вони можуть пригнічувати спричинену ендотеліном вазоконстрикцію і ліпогенез, тому їхній вазодилаторний і антипроліферативний вплив може бути частково зумовлений блокуванням синтезу і дії ендотеліну, здатного стимулювати розвиток атеросклеротичного їх ураження.

Велике значення для розвитку патологічного процесу в пародонті має вплив ЕТ-1 на медіатори запалення й інші цитокіни [2]. Так, ЕТ-1 стимулює активність прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкін-1 бета (IL-1 β), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) і IL-6 [10, 13]. Також відстежено і зворотний підтримувальний ефект: IL-1 β та TNF- α суттєво підвищують експресію ЕТ-1. При цьому, як стверджують D. Fujioka et al. [12], обидва цитокіни активують рецептори клітин і збільшують продукцію ЕТ-1 залежно від часу експозиції. Результати дослідження збіглися з висновками інших науковців [2; 13; 20], які виявили пряму залежність між концентраціями ЕТ-1 і IL-1 β , TNF- α в тканинах ясен. Як зазначають В.М. Зубчик та ін. [2], розвиток патологічного процесу у хворих на ХГП супроводжується istotним підвищенням рівня ЕТ-1 і прозапальних цитокінів у капілярній крові з ясен та ротовій рідині у понад 2 рази. Визначено пряму кореляційну залежність між тяжкістю, періодами загострення ХГП і рівнем маркерів дисфункції ендотелію.

Натомість деякі протизапальні цитокіни відіграють роль у пригніченні експресії ЕТ-1. Відтак, S.R. Lester et al. [20] повідомили про негативну кореляцію між ЕТ-1 і ангіопоетином-1 (Ang-1) при запаленні ясен, що має ключове значення для інгібування секреції ЕТ-1 і синтезу прозапальних цитокінів [17]. Оцінюючи вплив лікування на секрецію ЕТ-1, T. Veikler et al. [21] виявили, що після терапії хворих на ХГП рівень прозапальних цитокінів знизився до меж нормального діапазону у здорових осіб, що зумовило зниження експресії ЕТ-1.

Одним із важливих чинників, який може відігравати певну роль у вираженні активності ЕТ-1, є оксид азоту (NO) [22]. Для функціонування мікросудин пародонта, динаміки крові баланс між системою NO і ЕТ є дуже важливим, оскільки NO здатний знижувати високі рівні ЕТ [16; 18]. У хворих на ХГП концентрація NO значно вища, однак з агресивністю мікрофлори пародонтальних кишень показники NO хоча і високі, але нижчі, ніж ЕТ-1, і недостатні для його інгібування. Це призводить до патологічних змін у тканинах пародонта [16]. Так, S. Chen et al. було встановлено, що експресія ЕТ-1 при хронічному пародонтиті значно посилювалася порівняно з інтактними яснами, що пов'язують із безперервним рецидивним запаленням, яке може стимулювати

ендотеліальні клітини, синтезувати і вивільняти ET, викликаючи звуження судин і руйнуючи ендотеліальні клітини, спричиняють каскад реакцій подальшого підвищення синтезу ET-1. Це наводить на думку про роль ET-1 у посиленні запалення при ХГП [16]. Взаємовідношення між вазодилататорами і вазопресорами розглядають і В.М. Зубачик та ін. [18], які також стверджують, що у хворих на ХГП рівень NO й ET-1 не тільки істотно підвищується, а й наростає ступінь експресії вазотропних речовин із загостренням і тяжкістю патологічного процесу. Однак, за їхніми результатами, в біологічних середовищах суттєво переважає вміст NO над ET-1, що змінює функціональний стан мікросудин і спричиняє дилатацію та розширення артерій, капілярів і венул. Виражене звуження мікросудин пародонта шляхом вазопресії при ХГП не настає. Тому для об'єктивнішої оцінки динаміки активності ендотеліальних клітин ними запропоновано біохімічний індекс функціонального стану судин – Інд._{NO/ET} (взаємовідношення між вазодилататорами і вазоконстрикторами).

Підвищення рівня ET-1 відіграє ключову роль у патогенезі різних хвороб. Це сприяє розвитку судинних хвороб, таких як гіпертонія [23] і атеросклероз [5]. ET-1 бере участь в широкому спектрі хворобливих станів, що супроводжуються запаленням і склеротичними змінами [6]. Як зазначають багато дослідників, рівень ET-1 підвищується і при хронічному пародонтиті як у людини, так і в експериментальних тварин [12; 14; 15]. Дослідження S.R. Lester et al. [20], T. Rikimaru et al. [13], S. Chen et al. [16] засвідчили, що в тканинах ясен концентрація ET-1 зростає і прямо корелює з тяжкістю перебігу хвороби. Аналогічну закономірність отримали D. Fujioka et al. [12] при дослідженні ясенної рідини. Лише в одному із досліджень не було виявлено підвищення рівня ET-1 у хворих на гінгівіт і хронічний пародонтит. A.R. Pradeep et al. [24] це трактують швидкою деградацією ET-1 власними і протеазами мікроорганізмів, коротким, до 1,5 хв, періодом його напіврозпаду. Іншою причиною вважають відсутність у ясенній рідині у вільній формі ET-1 через його зв'язування з рецепторами тканин ясен.

Підвищення рівня ET-1 у групах хворих порівняно зі здоровими людьми може бути спричинено різними чинниками. Серед факторів, які сприяють виробленню клітинами ET-1, є загальноновизнаний пародонтопатоген *Porphyromonas gingivalis* [14; 15]. У дослідженні S. Awano et al. [25] було встановлено, що ендопептидазний ген із *P. gingivalis* схожий за структурою і функцією з ендотелін-ферментом-1 (ЕФ-1). Попередники ендотеліну чи препароендотеліни розщеплюються ендопептидазами з утворенням біологічно неактивних проміжних продуктів. Надалі ЕФ-1 відповідає за їх перетворення до ET-1, -2, і -3 відповідно [6]. Підтвердження цього – дослідження T. Ansaï et al. [14], які показали *in vitro* активування ET-1 за експресії мРНК і під дією штамів *P. gingivalis*.

Порівняно зі здоровими особами, в яснах хворих на гіпертрофічний гінгівіт на тлі активації ET-1 зростає концентрація білка [13; 20], а також, окрім білка, і мРНК [12; 14-16]. S. Tamilselvan et al. [26] виявили, що експресія мРНК ET-1 була значно вищою в зразках ясен пацієнтів із циклоспорин-індукованим розростанням ясен, ніж у пацієнтів із ХГП та інтактним пародонтом, тоді як Y.T. Chin et al. [11] також прийшли до схожих результатів у щурів на беззубих альвеолярних відростках, оброблених циклоспорином.

Окрім циклоспорину, активаторами підвищення рівня ET-1 у культурі клітин є фенітоїн і ніфедипін [27]. Було встановлено, що ці препарати можуть індукувати в організмі ангіотензиноген, який діє як потужний гіпертрофічний агент і, як відомо, стимулює секрецію ET-1 з ендотеліальних клітин [28]. Також встановлено,

що циклоспорин може побічно викликати стимуляцію ET-1 шляхом індукції синтезу ангіотензиногену. Це може бути прямим механізмом, за допомогою якого ET-1 відіграє важливу роль у патогенезі медикаментозного розростання ясен.

Іншим фактором, що впливає на експресію ET-1, є механічне напруження. Висувається припущення, що вплив механічного тиску на ясна спонукає до проліферації фібробластів, а тим самим - до їх активації та підвищення продукції ET-1. Порівнюючи синтез ET-1 шкірними і ясенними фібробластами, F. Guo et al. [29] виявили більшу продуктивність у останніх, що пояснює відсутність утворення рубців у порожнині рота.

Отже, зважаючи на результати аналізу літературних джерел, можна стверджувати, що роль ET-1 у формуванні та перебігу запальних і дистрофічно-запальних процесів у пародонті є однією з ключових, оскільки він продукується різними типами клітин, залучений у різні ланки патологічного процесу, визначає гомеостаз і мікроциркуляторного русла, і тканин пародонта. Тому подальше вивчення динаміки показників рівня ET-1 у хворих на хронічний гінгівіт і генералізований пародонтит у ролі діагностичного і прогностичного маркера хвороб становить значний клінічний інтерес та є перспективним для подальших досліджень.

Література

1. Ярова С.П. Роль судинних змін у розвитку і перебігу генералізованого пародонтиту / С.П. Ярова, Н.В. Мозгова // Український стоматологічний альманах.– 2004.– № 3-4.– С. 23-26.
2. Зубачик В. М. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту у формуванні та перебігу генералізованого пародонтиту / В.М. Зубачик, Ю.В. Різник // Современная стоматология.– 2013.– № 4 (68).– С. 50–53.
3. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease / Y-H. Yu, D.I. Chasman, J.E. Buring [et al.] // J. Clin. Periodontol.– 2015.– Vol. 42.– P. 21–28.
4. Ризник Ю.Б. Ультраструктура гомоциркуляторного русла пародонта у пацієнтів з генералізованим пародонтитом / Ю.Б. Ризник, В.И. Ковалишин // Клиническая и экспериментальная морфология.– 2014.– № 2 (10).– С. 9–13.
5. Barton M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: endothelin receptor antagonists as novel therapeutics /M. Barton // Curr. Hypertens. Rep.– 2000.– Vol. 2.– P. 84-91.
6. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes /A. Inoue, M. Yanagisawa, S. Kimura [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.– 1989.– Vol. 86.– P. 2863-2867.
7. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells /M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura [et al.] // Nature.– 1988.– Vol. 332.– P. 411-415.
8. Mendes R.T. Endothelial dysfunction and periodontitis. The role of inflammatory serum biomarkers /R.T. Mendes, D. Fernandes // Dental Hypotheses. – 2016.– Vol. 7, № 1.– P. 4-11.
9. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология.– 2001.– № 2.– С. 50-58.
10. Endothelin-1 stimulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells via mitogen-activated protein kinase pathway /L. Liang, J. Yu, W. Zhou [et al.] // J. Periodontol.– 2014.– Vol. 85.– P. 618-626.
11. Expression and bioactivities of endothelin-1 in gingiva during cyclosporine A treatment /Y.T. Chin, H.P. Tu, Y.T. Chen [et al.] // J. Periodontal. Res.– 2009.– Vol. 44.– P. 35-42.
12. Expression of endothelins and their receptors in cells from human periodontal tissues /D. Fujioka, S. Nakamura, H. Yoshino [et al.] // J. Periodontal. Res. – 2003.– Vol. 38.– P. 269-275.

13. Relationship between endothelin-1 and interleukin-1 β in inflamed periodontal tissues /T. Rikimaru, S. Awano, T. Mineoka [et al.] // Biomed. Res.– 2009.– Vol. 30.– P. 349-355.
14. Effects of periodontopathic bacteria on the expression of endothelin-1 in gingival epithelial cells in adult periodontitis /T. Ansai, E. Yamamoto, S. Awano [et al.] // Clin. Sci. (Lond).– 2002.– Suppl. 48.– 103– 327S-331S.
15. Expression of endothelin-1 in gingival epithelial cells /E. Yamamoto, S. Awano, T. Koseki [et al.] // J. Periodontal. Res.– 2003.– Vol. 38.– P. 417-421.
16. An investigation of immunocompetence substances in normal gingival and periodontitis tissue /S. Chen, J. Wu, Z. Song, J. Zhang // Chin. Med. J. (Engl).– 2000.– Vol. 113.– P. 844-847.
17. Regulation of endothelin-1 by angiopoietin-1: implications for inflammation /S.D. McCarter, P.F. Lai, R.S. Suen, D.J. Stewart // Exp. Biol. Med. (Maywood).– 2006.– Vol. 231.– P. 985-991.
18. Зубачик В.М. Діагностичне значення ендотеліну та оксиду азоту як маркерів дисфункції ендотелію мікросудин пародонта у хворих на генералізований пародонтит /В.М. Зубачик, Н.В. Яричківська, В.В. Довганик // Вісник стоматології.– 2016.– № 2 (95).– С. 14-19.
19. Мелкумянц А.М. Регуляція просвета магистральних артерій в соответствии с напряжением сдвига на эндотелии /А.М. Мелкумянц, С.А. Балашов // Физиологический журнал.– 2001.– № 6.– С. 70-78.
20. Relationship between gingival angiopoietin-1 concentrations and depth of the adjacent gingival sulcus /S.R. Lester, J.L. Bain, F.G. Serio [et al.] // J. Periodontol.– 2009.– Vol. 80.– P. 1447-1453.
21. Gene expression in periodontal tissues following treatment /T. Beikler, U. Peters, K. Prior [et al.] // BMC Med. Genomics.– 2008.– Vol. 30, № 1.– P. 147-153.
22. Зубачик В.М. Роль оксиду азоту в гомеостазі тканин пародонту (огляд літератури) /В.М. Зубачик, Н.В. Яричківська // Буковинський медичний вісник.– 2016.– Т. 20, № 2 (78). – С. 194-198.
23. Schiffrin E.L. State-of-the-art lecture. Role of endothelin-1 in hypertension /E.L. Schiffrin // Hypertension.– 1999.– Vol. 34 (4, Pt. 2).– P. 876-881.
24. Crevicular fluid endothelin-1 levels in periodontal health and disease /A.R. Pradeep, C.N. Guruprasad, P. Swati, C. Shikha // J. Periodontal. Res.– 2008.– Vol. 43.– P. 275-278.
25. Sequencing, expression and biochemical characterization of the *Porphyromonas gingivalis* pepO gene encoding a protein homologous to human endothelin-converting enzyme /S. Awano, T. Ansai, H. Mochizuki [et al.] // FEBS Lett.– 1999.– Vol. 460.– P. 139-144.
26. Endothelin-1 and its receptors ET (A) and ET (B) in drug-induced gingival overgrowth /S. Tamilselvan, S.N. Raju, D. Loganathan [et al.] // J. Periodontol.– 2007.– Vol. 78.– P. 290-295.
27. Proliferative effects of angiotensin II and endothelin-1 on guinea pig gingival fibroblast cells in culture /N. Ohuchi, K. Koike, M. Sano [et al.] // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.– 2002.– Vol. 132.– P. 451-460.
28. Mollo J. Endothelin in nasal mucosa: role in nasal function and inflammation /J. Mollo, C. Picado // Clin. Exp. Allergy.– 2000.– Vol. 30.– P. 172-177.
29. Guo F. Mechanical tension increases CCN2/CTGF expression and proliferation in gingival fibroblasts via a TGF β -dependent mechanism /F. Guo, D.E. Carter, A. Leask // PLoS One.– 2011.– Vol. 6.– E19756.

**Стаття надійшла
18.09.2017 р.**

Резюме

В оглядовій статті представлено узагальнені відомості про роль ET-1 як маркера дисфункції мікроциркуляторного русла тканин пародонта і його значення в гемостазі при формуванні хронічного генералізованого пародонтиту. Опубліковані дані часто стосуються досліджень *in vitro*, що має низьке прикладне підґрунтя і суперечливий характер. Проаналізовані результати досліджень, які висвітлено в численних вітчизняних і закордонних наукових працях, свідчать про необхідність подальшого вивчення участі ET-1 у біохімічних процесах організму, зокрема в перебігу хвороб тканин порожнини рота.

Ключові слова: ендотелін, гемостаз, пародонтит.

Резюме

В обзорной статье представлены обобщающие сведения о роли ET-1 как маркера дисфункции микроциркуляторного русла тканей пародонта и его значение в гемостазе при формировании хронического генерализованного пародонтита. Опубликованные данные часто относятся к исследованием *in vitro*, что имеет низкое прикладное значение и противоречивый характер. Проанализированные результаты исследования, которые представлены в разных отечественных и зарубежных научных работах, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения участия ET-1 в биохимических процессах организма, в частности в течении болезней тканей полости рта.

Ключевые слова: эндотелин, гемостаз, пародонтит.

UDC 616.314.17-008.1-002:616.13/-06:616.005.2-8+616.151.5-036

THE ROLE OF ENDOTHELIN-1 IN VASCULAR HEMOSTASIS OF PERIODONTAL TISSUES

N.V. Yarychkivska

Danylo Halytsky Medical University The Department of Therapeutic Dentistry

Summary

Generalized data concerning the role of ET-1 as the marker of microcirculation dysfunction in periodontal tissues and its role in the hemostasis in chronic generalized periodontitis are represented in the review. Published information often deals with *in vitro* investigations and that is why is often controversial and of low practical value. Results of investigations which were analysed in numerous native and foreign scientific publications indicate to the necessity of further study of the role of ET-1 in biochemical processes of the organism and the development and the course of diseases of oral cavity in particular.

Key words: endothelin, hemostasis, periodontitis.