

THE ROLE OF ENDOTHELIN-1 IN VASCULAR DYSREGULATION

Anita Kostadinova

Sofia University “St. Kliment Ohridski”, Bulgaria, anitaik98@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-6901-5618

Dida Kazakova

Vita Hospital, Bulgaria, dida_kazakova@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6201-3267

Slavena Stoykova

Lozenetz University Hospital, Bulgaria, stoykova_sl@mail.bg

ORCID ID: 0009-0000-2929-3618

Abstract: The aim of the present article is to summarize current evidence on the role of endothelin-1 (ET-1) in vascular dysregulation and its significance in ophthalmology, with a particular focus on glaucoma. This review is based on an analysis of published studies.

Endothelin-1 is a 21-amino acid peptide and one of the most potent endogenous vasoconstrictors. It was first isolated in 1988, when its chemical structure, gene sequence, and main pharmacological properties were described. Subsequently, two additional members of the endothelin family, endothelin-2 (ET-2) and endothelin-3 (ET-3), have been identified. These peptides share structural identities and have similar physiological functions.

Although ET-1 was originally considered to be produced exclusively by vascular endothelial cells, it is now recognized that numerous other cell types also synthesize this peptide, including vascular smooth muscle cells, cardiomyocytes, neurons, macrophages, leukocytes, mast cells, fibroblasts, and epithelial cells. ET-1 plays a key role in vascular regulation through its effects on vascular tone, local perfusion, cell proliferation, and inflammatory responses.

Abnormal ET-1 production and activity have been linked to several diseases associated with vascular dysregulation and endothelial dysfunction. Elevated ET-1 levels have been reported in systemic and pulmonary hypertension, as well as in diabetes mellitus. The association between elevated ET-1 levels and these conditions confirms its involvement in regulating vascular tonus, tissue perfusion, and microcirculation, as well as in the development of pathological vascular changes.

In recent years, growing evidence has highlighted the importance of ET-1 in ophthalmology, particularly in glaucoma. Normal-tension glaucoma is associated with elevated plasma ET-1 levels compared with those observed in healthy individuals. Elevated ET-1 levels are considered to impair ocular vascular regulation, reduce blood supply to the optic nerve, and contribute to glaucomatous damage. Increased ET-1 levels have also been reported in the aqueous humor and tear film of patients with glaucoma, further supporting its involvement in the pathogenesis of the disease. Current evidence suggests that ET-1 is a promising biomarker and a potential therapeutic target in glaucoma. Further understanding of its physiological effects and interactions with other mechanisms involved in the disease may contribute to the development of more precise diagnostic approaches and new therapeutic strategies.

Keywords: endothelin-1, vascular dysregulation, diseases, glaucoma

РОЛЯТА НА ЕНДОТЕЛИН-1 В СЪДОВАТА ДИСРЕГУЛАЦИЯ

Анита Костадинова

Софийски университет “Св. Климент Охридски”, България, anitaik98@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-6901-5618

Дида Казакова

Болница Вита, България, dida_kazakova@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6201-3267

Славена Стойкова

Университетска Болница Лозенец, България, stoykova_sl@mail.bg

ORCID ID: 0009-0000-2929-3618

Резюме: Целта на настоящата статия е да обобщи съвременните научни доказателства относно ролята на ендотелин-1 (ET-1) в съдовата дисрегулация и неговото значение в офталмологията, с особен фокус върху глаукмата. Настоящият обзор се основава на анализ на публикувани проучвания.

Ендотелин-1 е пептид, съставен от 21 аминокиселини, който се счита за един от най-мощните ендогенни вазоконстриктори. За първи път е изолиран през 1988 г., когато са описани неговата химична структура,

генна последователност и основните му фармакологични характеристики. Впоследствие са идентифицирани още два структурно хомоложни пептида – ендотелин-2 (ЕТ-2) и ендотелин-3 (ЕТ-3), които принадлежат към същото семейство и притежават сходни физиологични функции.

Първоначално се счита, че ендотелин-1 се синтезира единствено от съдовия ендотел. Последващи изследвания обаче показват, че се отделя и от множество други клетъчни типове, включително гладкомускулни клетки, кардиомиоцити, неврони, макрофаги, левкоцити, мастоцити, фибробласти и епителни клетки. ЕТ-1 изпълнява важна роля в контрола на съдовия тонус, локалната перфузия, клетъчната пролиферация и възпалителния отговор, което определя значението му за поддържането на съдовата регулация.

Нарушенията в синтеза и активността на ЕТ-1 се свързват с развитието на редица заболявания, при които водещо значение има съдовата дисрегулация. Повишени концентрации на ЕТ-1 са установени при артериална и пулмонална хипертония, както и при захарен диабет. Връзката между повишените нива на пептида и тези състояния потвърждава участието му в нарушенията на съдовия тонус, тъканната перфузия и микроциркулацията, както и в развитието на патологични съдови промени.

През последните години все повече внимание се обръща на ролята на ЕТ-1 в офталмологията, особено във връзка с глаукомата. При пациенти с нормотензивна глаукома се установяват по-високи плазмени концентрации на ЕТ-1 в сравнение със здрави индивиди. Повишените концентрации на ЕТ-1 се разглеждат като фактор, който нарушава очната съдова регулация, повлиява кръвоснабдяването на зрителния нерв и създава условия за развитие на глаукомни увреждания. По-високи стойности на ЕТ-1 са установени също и във вътреочната течност и слъзния филм при пациенти с глаукома, което допълнително подкрепя участието му в патогенезата на заболяването. Натрупаните до момента данни определят ЕТ-1 като перспективен биомаркер и потенциална терапевтична цел при глаукомата. Позадълбоченото изясняване на неговите физиологични ефекти и взаимодействията му с останалите механизми, участващи в заболяването, би допринесло за разработването на по-прецизни диагностични подходи и нови терапевтични стратегии.

Ключови думи: ендотелин-1, съдова дисрегулация, заболявания, глаукома

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Съдовата система притежава сложни механизми за поддържане на постоянен кръвоток и адекватна тъканна перфузия независимо от промените в системното артериално налягане и според метаболитните потребности на тъканите. Тези механизми включват прецизно взаимодействие между вазоконстрикторни и вазодилаторни фактори, синтезирани предимно от съдовия ендотел. Нарушаването на този баланс води до развитие на съдова дисрегулация – състояние, характеризиращо се с неадекватен съдов отговор към различни стимули, и последващо нарушаване на перфузията.

През последните десетилетия все по-голямо внимание се обръща на ролята на ендотелната дисфункция при редица сърдечносъдови, метаболитни и невродегенеративни заболявания. Тя се изразява в променен синтез и освобождаване на биологично активни медиатори, които регулират съдовия тонус. Сред тях особено значение има ендотелин-1 (ЕТ-1), признат като един от най-мощните ендогенни вазоконстриктори.

Първоначално ЕТ-1 е разглеждан основно като регулатор на артериалния тонус, но последващите изследвания показват, че неговите функции значително надхвърлят контрола на вазоконстрикцията. ЕТ-1 участва в регулацията на локалната микроциркулация, клетъчната пролиферация, ремоделирането на съдовата стена, възпалителния отговор и процесите на оксидативен стрес. Благодарение на широкия спектър от физиологични ефекти той се утвърждава като ключов медиатор на съдовата хомеостаза, а нарушенията в неговия синтез или активност се свързват с развитието на множество заболявания, протичащи със съдова дисрегулация.

Особен интерес представлява участието на ЕТ-1 в хода на артериалната и пулмоналната хипертония, диабета, синдрома на Raynaud, мигрената и Flammer синдрома. Общото между тези състояния е наличието на нарушена съдова авторегулация, повишена съдова реактивност и ендотелна дисфункция, затова и ЕТ-1 се разглежда като един от основните патофизиологични фактори.

През последните години значението на ЕТ-1 все по-убедително се обсъжда и в офталмологията. Очната циркулация се характеризира с изключително ефективни механизми за авторегулация, които осигуряват стабилно кръвоснабдяване на ретината и зрителния нерв въпреки колебанията в системното артериално и вътреочно налягане. Нарушаването на тези механизми може да доведе до хронична исхемия, оксидативен стрес и прогресивно увреждане на клетките. Именно поради това ЕТ-1 все по-често се приема за водещ медиатор, свързващ съдовата дисрегулация и развитието на глаукомната оптична невропатия.

2. ЕНДОТЕЛИН-1 – СТРУКТУРА, СИНТЕЗ И ФИЗИОЛОГИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

Ендотелин-1 принадлежи към семейството на ендотелините, включващо още ендотелин-2 (ЕТ-2) и ендотелин-3 (ЕТ-3). За първи път ЕТ-1 е изолиран през 1988 г., когато Yanagisawa и сътр. описват неговата химична структура, генна последователност и изразен вазоконстрикторен ефект. Това откритие поставя началото на интензивни изследвания, които постепенно разширяват представите за физиологичната и патофизиологичната роля на този пептид.

ЕТ-1 е пептид, съставен от 21 аминокиселини и се счита за един от най-мощните ендогенни вазоконстриктори. Въпреки че първоначално ЕТ-1 се счита за продукт единствено на съдовите ендотелни клетки, впоследствие е установено, че той се синтезира и от множество други клетъчни типове, включително гладкомускулни клетки, кардиомиоцити, неврони, макрофаги, левкоцити, мастоцити, фибробласти и епителни клетки.

Биологичните ефекти на ЕТ-1 се осъществяват чрез взаимодействие с два основни подтипа рецептори – ЕТА и ЕТВ. Активирането на ЕТА рецепторите, локализирани предимно върху гладкомускулните клетки на съдовата стена, предизвиква вазоконстрикция, клетъчна пролиферация и съдово ремоделиране. За разлика от тях ЕТВ рецепторите са експресирани основно върху ендотелните клетки и стимулират освобождаването на азотен оксид и простаглицин, като водят до дилатация на съдовете. Балансът между двата рецепторни подтипа има съществено значение за поддържането на съдовата хомеостаза.

При нормални условия ЕТ-1 участва в поддържането на локалната тъканна перфузия, клетъчната пролиферация, възпалителния отговор и ремоделирането на съдовата стена. Нарушаването на синтеза му, повишената му експресия или промяната във функционалното съотношение между ЕТА и ЕТВ рецепторите може да доведе до загуба на този баланс и да е предпоставка за развитие на съдова дисрегулация.

3. РОЛЯ НА ЕТ-1 ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ПРОТИЧАЩИ СЪС СЪДОВА ДИСРЕГУЛАЦИЯ

Нарушенията в синтеза и активността на ЕТ-1 се свързват с развитието на редица заболявания, при които съдовата дисрегулация представлява важен патофизиологичен механизъм. При голяма част от тях се установяват повишени концентрации на ЕТ-1.

Артериалната и пулмоналната хипертония са сред най-добре проучените примери, при които повишената активност на ЕТ-1 допринася за развитието на персистираща вазоконстрикция, съдово ремоделиране и прогресивно повишаване на съдовото съпротивление. Подобни механизми се наблюдават и при захарен диабет, където ЕТ-1 участва в развитието на ендотелна дисфункция и нарушения в микроциркулацията.

Особен интерес представляват заболяванията, характеризирани с първична съдова дисрегулация, тъй като при тях нарушенията в съдовата функция възникват още преди развитието на структурни съдови промени. Типичен пример е Flammer синдромът, при който се наблюдават повишена съдова чувствителност към различни стимули, вазоспастични реакции и нарушения в локалната перфузия. Все повече данни сочат, че ЕТ-1 участва активно в тези процеси, което определя синдрома като подходящ модел за изследване на механизмите на съдовата дисрегулация.

Сред офталмологичните заболявания, при които съдовата дисрегулация има съществено значение за патогенезата, е глаукомата.

4. РОЛЯ НА ЕТ-1 В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ГЛАУКОМАТА

Глаукомата представлява мултифакторно заболяване, при което освен повишеното вътреочно налягане съществена роля имат и съдовите фактори. Нарушенията в очната съдова авторегулация все по-често се разглеждат като един от основните механизми, допринасящи за развитието и прогресията на глаукомата, особено при пациенти с нормотензивна глаукома.

Клиничните и експерименталните проучвания показват повишени плазмени концентрации на ЕТ-1 при пациенти с нормотензивна глаукома в сравнение със здрави индивиди. Повишени нива на ЕТ-1 са установени също във вътреочната течност и слъзния филм при пациенти с глаукома, което допълнително подкрепя участието му в нарушената очна съдова регулация. Смята се, че за индуциране на продължителна вазоконстрикция и нарушаване на перфузията на зрителния нерв ЕТ-1 създава условия за хронично исхемично увреждане на нервните влакна и прогресиране на глаукомата.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ендотелин-1 е един от най-добре проучените медиатори на съдовата регулация, чието значение далеч надхвърля ролята му на мощен ендогенен вазоконстриктор. Натрупаните през последните десетилетия доказателства потвърждават, че промени в неговата експресия и активност са тясно свързани с развитието на ендотелна дисфункция и нарушена авторегулация на кръвотока. Чрез взаимодействието си с оксидативния стрес, възпалителните процеси и съдовото ремоделиране ЕТ-1 участва в патогенезата на широк спектър от заболявания, включително артериална и пулмонална хипертония, захарен диабет и глаукома.

По-задълбоченото изясняване на механизмите, чрез които ET-1 участва в развитието на съдовата дисрегулация, би допринесло за разработването на по-прецизни диагностични подходи, както и нови терапевтични стратегии. Понастоящем ET-1 се разглежда като перспективен биомаркер при пациентите с глаукома.

ЛИТЕРАТУРА

- Davenport, A. P., Hyndman, K. A., Dhaun, N., Kohan, D. E., Pollock, J. S., Pollock, D. M., Webb, D. J., & Maguire, J. J. (2016). *Endothelin. Pharmacological Reviews*, 68(2), 357–418. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011833>
- Haynes, W. G., & Webb, D. J. (1994). Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet (London, England)*, 344(8926), 852–854. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92827-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92827-4)
- Hedberg-Buenz, A., Boese, E. A., Nyunt, A. W., Sears, N. C., Pouw, A. E., Wang, K., & Fingert, J. H. (2025). Increased aqueous humor levels of endothelin-1 in patients with open angle glaucoma. *BMC ophthalmology*, 25(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12886-025-03861-y>
- Hu, H., Wu, L., Hu, X., Wang, M., Sun, Y., Zhang, G., ... Zhang, Z. (2025). Neuroprotective and intraocular pressure-lowering effects of dual-functional memantine nitrate MN-08 in experimental models of glaucoma. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-06832-x>
- Inoue, A., Yanagisawa, M., Kimura, S., Kasuya, Y., Miyachi, T., Goto, K., & Masaki, T. (1989). The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(8), 2863–2867. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.8.2863>
- Kowalczyk, A., Kleniewska, P., Kolodziejczyk, M., Skibska, B., & Goraca, A. (2015). The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 63(1), 41–52. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0310-1>
- Lampsas, S., Kandarakis, S. A., Vakalopoulos, D. G., Lampsas, A., Oikonomou, E., Siasos, G., & Kymionis, G. D. (2024). Endothelin-1 Plasma and Aqueous Humor Levels in Different Types of Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 60(7), 1117. <https://doi.org/10.3390/medicina60071117>
- Petrov, S.Y., Pavlenko, T.A., Lisovskaya, O.A., Markelova, O.I., & Epkhieva, A.D. (2025). Investigation of endothelin-1 levels in tear fluid in primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*.
- Ulfa, D. I., Suyanto, E., Turhadi, T., Kurnianingsih, N., & Fatchiyah, F. (2026). β -glucogallin from (*Muntingia calabura* L.) as glaucoma inhibitor: an in silico study. *Journal of Research in Pharmacy*, 30(1), 13-27. <https://doi.org/10.12991/jrespharm.1630476>
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., & Masaki, T. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332, 411–415. <https://doi.org/10.1038/332411a0>
- Zlatkova K., & Zlatkov, Y. (2025). OBSERVATION IN CARDIOLOGY PATIENTS. *MEDIS – International Journal of Medical Sciences and Research*, 4(1), 39-43. <https://medisij.com/index.php/mij/article/view/8>