DOI: 10.38096/2181-5674.2020.2.00093

УДК: 616-005.1-08(616-005.4):616.31

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Муратова Саодат Кадировна[1], Хайдаров Артур Михайлович[2], Хожиметов Абдугофир Ахатович[2]
1 - Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд
2 - Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

СУРУНКАЛИ БОШ МИЯ ИШЕМИЯЛИ БЕМОРЛАРДА СТОМАТОЛОГИК СТАТУС ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ГЕМОСТАЗ КЎРСАТГИЧЛАРИ ТАҲЛИЛИ

Муратова Саодат Кадировна[1], Хайдаров Артур Михайлович[2], Хожиметов Абдугофир Ахатович[2]
1 - Самарқанд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.
2 - Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ANALYSIS OF THE FEATURES OF THE DENTAL STATUS AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Muratova Saodat Kadirovna[1], Khaidarov Arthur Mikhailovich[2], Khozhimetov Abdugofir Akhatovich[2]
1 - Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand
2 - Tashkent state dental institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: dr.khaydarovartur@mail.ru

Аннотация. *Ушбу ишда БМСИ билан бўлган беморларда стоматологик статус ва гемостаз кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик ўрганилган. Тадқиқотнинг объекти бўлиб 37 ёшдан 65 ёшгача, ўртача ёш 56,4±0,7 ёш бўлган 74 нафар беморлар хизмат қилган. Клиник – стоматологик ва гемостазиологик текшириш усулларидан фойдаланилган. Анамнезидан ошқозон ичак тракти (ОИТ), аденогипофиз (АГ), нафас тизими (НТ), гепатобилиар тизим (ГБТ) ҳамроҳ касалликлари частотаси қиёсланганда гуруҳлар орасида статистик жиҳатдан фарқли натижалар аниқланди. Бунда, БМСИ билан беморларда ҳамроҳ касалликлар частотаси қиёсланганда ИОТ – 7%ни, АГ касалликлари 38%ни, НТ касалликлари 13%ни ва ГБТ касалликлари 42%ни ташкил этди. Соғлом одамларда эндотелин I нинг қондаги миқдори унча баланд эмас, ярим парчаланиш даврининг қисқалиги эса унинг гемодинамик самарасини пасайтиради. Аммо, айрим патологик ҳорлатларда эндотелин I кучли вазоконстрикторлиги ҳисобига гемодинамиканинг яққол ўзгаришларига олиб олиб келади: юрак қисқаришлар сони ва юрак зарб кучини камайиши, қон томирлар қаршилигининг ошиши қон айлинишининг қайта қурилишига олиб келади. Эндотелин I нинг айни шу физиологик ва патологик фарқли хусусиятлари унинг эндотелийлар шикастланиши ва дисфункциясининг маркери сифатида диагностик аҳамиятини намоён қилади. БМСИ билан беморларда оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати (ОБШҚ) даги ўзгаришлардан ташқари эндотелий маркерлари миқдорининг кўтарилиши кузатилади, бу эса қон гемореологик хусусиятлари ва маҳаллий микроциркуляция бузилишларининг сабабларидан бири ҳисобланади.*

Калит сўзлар: *БМСИ, ОБШҚ ҳолати, эндотелий дисфункцияси, этиопатогенез, эндотелин I.*

Abstract. *In this work, the relationship of dental status and hemostasis in patients with chronic chemoplastic is studied. The object of the study was 74 patients aged 37 to 65 years, the average age was 56.4 ± 0.7 years. Clinical-dental and hemostasiological research methods were used. When comparing the frequency of concomitant diseases of the gastrointestinal tract, hypertension, DS and GBS in the history of patients between groups, statistically significant differences were noted. So, when comparing the incidence of diseases of patients with chemotherapy, gastrointestinal tract was -7%, diseases of hypertension-38%, diseases of the DS - 13% and diseases of the GBS - 42%. In healthy people, the level of endothelin I in the blood is low, which, combined with a short half-life, limits its hemodynamic effects. However, in a number of pathological conditions, endothelin I, being a powerful vasoconstrictor, causes significant changes in hemodynamics: a decrease in heart rate and stroke volume of the heart, an increase in vascular resistance, contributes to remodeling of the vascular bed. It is the differences in the physiological and pathological roles of endothelin I that determine*

its diagnostic significance as a marker of damage and dysfunction of endothelial cells. It was revealed that in patients with CHM, along with changes in SOP, there is an increase in the content of markers of endothelial dysfunction, which is one of the reasons for the violation of hemorheological properties of blood and local microcirculation.

Key words: *the state of MOP, endothelial dysfunction, etiopathogenesis, endothelin I.*

Актуальность. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) разработала Глобальную программу охраны здоровья полости рта для всех стран до 2020 года. Она является частью общей программы ВОЗ по борьбе с неинфекционными заболеваниями. Такой подход обусловлен биологически, поскольку здоровье полости рта является составной частью общего здоровья человека. При проведении стоматологических осмотров у большей половины обследованных (57%) обнаруживаются сопутствующие заболевания, которые снижают продолжительность и качество жизни [1, 2, 13]. Отмечена стойкая взаимосвязь плохого здоровья полости рта с редким посещением стоматолога. Доля населения, не обращающегося за стоматологической медицинской помощью, составляет 56% и более [3, 5, 16]. Проявления изменений в полости рта при хронической ишемии мозга обусловлены длительностью и тяжестью заболевания. При этом они не являются специфическими, как правило, развиваются вторично, не являясь при этом диагностическим признаком болезни [4, 8, 9, 15]. Обследование больных, перенёсших ишемический инсульт, показывает, что около 76% имеют заболевания полости рта, 68% из них нуждаются в ортопедическом лечении, а уровень заболеваний пародонта во всех возрастных группах составляет до 99% [9, 10, 12, 16].

Во всем мире хроническая ишемия мозга (ХИМ) является лидирующей причиной стойкой инвалидизации и длительных сроков госпитализации, что наносит несомненный экономический и социальный ущерб [1, 2, 3, 14]. В основе патогенеза ХИМ лежит нарушение кровоснабжения головного мозга - при снижении кровотока (вне зависимости от его причины) ниже критического уровня (так называемой гипоперфузии) в определенном участке мозга возникает недостаток глюкозы и кислорода, необходимых для нормального функционирования нейронов. Эффективность распределения кислорода и питательных веществ определяется состоянием микроциркуляторного русла (МЦР). В патогенезе ишемии головного мозга, в т.ч. в формировании ядра ишемии и ишемической «полутени», особую значимость имеют микроциркуляторные нарушения [7, 9, 14, 16]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при хронической ишемии мозга можно визуально наблюдать замедление и ухудшение кровотока в микрососудах [5, 7, 10, 15, 16]. Среди причин окклюзии микрососудов при хронической ишемии головного мозга выделяют такие факторы, как наличие в них мелких тромбов, агрегатов клеток крови, активацию процессов коагуляции, изменение лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий, воспалительные и иммунные реакции [10, 16]. В то же время дизрегуляция гемостаза и ухудшение реологических свойств крови являются универсальным звеном патогенеза ХИМ [2, 3, 5, 9, 14, 16]. При этом ухудшение реологических свойств крови и гемостатическая активация находятся в определенной связи с тяжестью ХИМ, а также прогнозом его течения [9, 12, 16]. Вместе с тем в настоящее время связь гемореологических изменений и нарушений микроциркуляции с клинической картиной заболевания остается во многом неясной.

Целью настоящего исследования: явилось оценить особенности стоматологического статуса и показателей гемостаза у больных с ХИМ.

Материал и методы исследования. Для решения поставленных задач нами был проведен анализ характера частоты и распространенности заболеваний СОПР у больных ХИМ. Объектом исследования служили 74 пациента в возрасте от 37 до 65 лет, средний возраст - 56,4±0,7 лет, находившихся на стационарном лечение в клинике СГМИ. Учитывая незначительную долю женщин среди данной категории пациентов, в исследуемую выборку нами были включены только лица мужского пола. Это свидетельствует о том, что ХИМ чаще встречается у мужчин, чем у женщин. По данным ряда авторов, в возрасте до 55 лет заболеваемость мозгового инсульта, а также ишемическая болезнь сердца среди мужчин в 34 раза выше, чем у женщин (Крюков Н.Н., Поляков В.П., Николаевский Е.Н., 2010; Елисеевой А.Ф. 2014), после 75 лет заболеваемость среди мужчин и женщин одинакова. Пациенты с отсутствием патологии СОПР были объединены в контрольную группу. Ее численность составила 18 человек, возраст - от 39 до 58 лет, в среднем - 49,3±1,0 лет.

Для всех участников исследования являлось обязательным ознакомление и подписание информированного согласия, одобренного локальным этическим комитетом Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. Всем пациентам, как контрольной, так и основной группы, проводилась терапия ХИМ в соответствии с международными и отечественными рекомендациями: гемодилюция, гипотензивная терапия, антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты антикоагулянтная терапия препаратами из группы низкомолекулярных гепаринов и

пероральными антикоагулянтами, нейрометаболическая терапия, статины, ранняя реабилитация.

При проведении исследований особое внимание уделялось клиническому обследованию пациентов, которое включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование. При сборе анамнеза у пациентов с ХИМ выясняли наличие ранее перенесенный ИМ, стенокардия напряжения или покоя, наличия факторов риска ИБС и ИМ (атеросклероз других сосудистых областей, АГ, курение, СД, ожирение). При расспросе больного уделяли внимание периоду, предшествовавшему развитию ХИМ, а также факторам, спровоцировавшим развитие настоящего заболевания (чрезмерная физическая нагрузка, инфекции, психоэмоциональное напряжение), выясняли информацию о раннем проявлении ССЗ у ближайших родственников. Таким образом, объектом нашего исследования послужили больные с ишемическим инсультам, развывшейся на основе ведущих сосудистых заболеваний -атеросклероза н гипертонической болезни. Важным представляется тот факт, что в рамках настоящей работы оказались рассмотренными первичные факторы, приводящие к развитию ХИМ. Помимо этого, верифицированная гетерогенность ишемических инсультов позволила подойти к выяснению и расшифровке лежащих в её основе конкретных сдвигов гемореологии, свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови.

Нами проводилось определение стоматологического статуса: выясняли жалобы пациента (на наличие кровоточивости десен, отечности десневого края, неприятного запаха изо рта, зубных отложений, патологической подвижности и повышенной чувствительности зубов к температурным и химическим раздражителям, боль при приеме пищи), давность заболевания и причины его развития (время проявления первых признаков, характер заболевания: наличие рецидивов, их частота обострения и продолжительность ремиссии, проводилось ли лечение ранее и каковы были результаты), профессиональные вредности, перенесенные и сопутствующие заболевания (проводили связь системных заболеваний с болезнями пародонта), возраст, наследственность, наличии вредных привычек (курение, надкусывание предметов и т. п.), гигиенических навыках пациента.

Для оценки состояния эндотелия сосудов у больных с ХИМ производился забор крови в утренние часы, натощак, самотеком в пластиковую пробирку. Кровь для исследования забиралась из локтевой вены дважды: в количестве 10 мл до манжеточной пробы (3-5 минутное пережатие сосудов плеча при помощи манжетки от сфигмотонометра) и 5 мл после манжеточной пробы. 5 мл крови полученные до манжеточной пробы и 5 мл крови полученной после манжеточной пробы стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Исследования проводились на бедной тромбоцитами плазме, которую получали двойным центрифугированием: сначала при 1000 об/мин (7 минут), затем при 3000 об/мин (15 минут). Центрифугирование производилось сразу после забора крови, отбор плазмы на исследование – сразу же после центрифугирования. Образцы плазмы подвергались анализу не позже, чем через 3 часа с момента взятия крови. Для определения антикоагулянтной активности эндотелия сосудистой стенки проводилось определение уровня активности антитромбина III (АТ III) в крови до и после манжеточной пробы. Соотношение активности АТ III до и после манжеточной пробы характеризует выделение его клетками эндотелия. Для определения активности АТ III использовался набор фирмы «Human». Для определения фибринолитической активности эндотелия сосудистой стенки проводилось определение скорости Хагеман-зависимого фибринолиза плазмы крови до и после манжеточной пробы (3-5 минутное пережатие сосудов плеча при помощи манжетки). Соотношение скорости Хагеман-зависимого фибринолиза после и до манжеточной пробы характеризует выделение клетками эндотелия тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Хагеман-зависимый фибринолиз определяли с использованием набора фирмы «Ренам» (Россия). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft).

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ полученных результатов биохимического исследований показателей системы гемостаза у больных с ХИМ представленные в таблице 1, свидетельствует, что у данного контингента больных происходит увеличение времени Хагеман-зависимого фибринолиза и снижение фибринолитической активности эндотелия сосудов. Угнетение фибринолитической активности эндотелия сосудов может быть связано с уменьшением выделения тканевого активатора плазминогена t-PA. У здоровых людей уровень эндотелина I в крови невысок, что в сочетании с коротким временем полжизни, ограничивает его гемодинамические эффекты. Однако, при ряде патологических состояний эндотелин I, являясь мощным вазоконстриктором, вызывает значительные изменения гемодинамики: снижение частоты сердечных сокращений и ударного объема сердца, увеличение сосудистого сопротивления, способствует ремоделированию сосудистого русла. Именно различия физиологической и патологической ролей эндотелина I, обуславливают его диагностическую значимость, как маркера повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток.

Таблица 1. Показатели системы гемостаза в крови у больных с ХИМ.

№	Показатели	Здоровые лица n=18	Больные с ИИ n=74
1	Антитромбин –III до манжеточной пробы в %	97,61 + 8,11	78,51 + 5,44*
2	Антитромбин- III после манжеточной пробы в %	124,3 + 9,74	90,1 + 7,53
3	Индекс антикоагулянтной активности эндотелия усл.ед.	1,24 + 0,11	1,15 + 0,07
4	XIIa-зависимый фибринолиз до манжеточной пробы сек.	605,6 + 13,7	687,0 + 14,5*
5	XIIa-зависимый фибринолиз после манжеточной пробы сек	380,3 + 11,9	499,0 + 14,5*
6	Индекс фибринолитической активности эндотелия усл.ед.	1,56 + 0,08	1,36 + 0,07*

Примечание: * - достоверность различий при сравнении группой контроля P< 0,05.

Таблица 2. Частота сопутствующей патологии у пациентов в исследуемых группах.

Группа	Вид (локализация) сопутствующих заболеваний							
	ЖКТ		АГ		ДС		ГБС	
	чел.	%	*чел.*	%	*чел.*	%	*чел.*	%
Больные с ХИМ n=74	5	7	28	38	10	13	31	42
Контроль n=18	2	11	6	33	2	11	8	45

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; АГ - артериальная гипертензия;
ДС - дыхательная система; ГБС - гипертоническая болезнь сердца

Таблица 3. Сравнение частоты курильщиков среди пациентов в исследуемых группах.

Группа	Частота курильщиков в группе	
	чел.	%
Больные с ХИМ n=74	56	76
Контроль n=18	5	28

Широкая представленность разных по характеру возникновения, клиническому течению и исходам, срокам развития и сопутствующим факторам риска ишемического инсульта даст возможность проследить не только первоначальное состояние, но и динамику изменений. У подавляющего большинства пациентов перенёсших ХИМ отмечались также сопутствующие заболевания других органов. Частота сопутствующей патологии сопоставлена в исследуемых группах (табл. 2). При сравнении частоты сопутствующих заболеваний ЖКТ, АГ, ДС и ГБС в анамнезе пациентов между группами отмечено статистически значимые различия. Так, при сравнении частоты заболеваний больных с ХИМ, ЖКТ составило -7%, заболеваний АГ-38%, заболеваний ДС – 13% и заболеваний ГБС – 42%. По частоте артериальная гипертония и гипертоническая болезнь сердца отмечались намного чаще чем другие заболевания. Одним из распространенных местных факторов риска в этиопатогенезе воспалительных заболеваний СОПР является курение. В то же время курение - фактор риска для заболеваний периферических сосудов практически во всех тканях организма. В связи с этим, исследуемые группы были сопоставлены нами по частоте данной вредной привычки среди пациентов. В результате было получено следующее распределение (табл. 3).

При оценке различий частоты курильщиков между всеми исследуемыми группами, значение критерия в процентах составило 76%, у больных с ХИМ, тогда как в контрольной группе она была равна 28%.

Следовательно, можно сделать вывод, что вредное воздействие курения наиболее ярко проявляется у пациентов, страдающих ХИМ по сравнению с контрольной группой. Между тем при заболеваниях СОПР и наличие такой вредной привычке как курение происходят изменения в трофике эпителиальных клеток и тканей пародонта, которые, могут усугубить действие патогенных факторов и способствовать прогрессированию воспалительных процессов в СОПР.

При обследовании стоматологических заболеваний в группе больных с ХИМ нами проанализирована нозологическая форма в составе класса стоматологических заболеваний. При оценке распространенности поражений слизистой оболочки полости рта установлено, что у больных ХИМ (n=74 чел.) она составляет 42,9%. У пациентов без ХИМ, т.е. группы контроля аналогичный показатель составил 9,3%. Удельный вес стоматологической патологии составил: для кариеса зубов - 71,2%, для заболевания пародонта - 85,1%, тогда как для поражений слизистой полости рта: трещины красной каймы губ - 41,8%, кандидозный глоссит - 10,7%, ангулярный хейлит - 44,8%.

Таким образом, результаты собственных исследований и данные литературы позволяют заключить, что у больных с ХИМ наряду с изменениями в СОПР происходит увеличение содержание маркеров эндотелиальной дисфункции, что является одной из причин нарушения гемореологических свойств крови и местной микроциркуляции. Общность звеньев этиологии и патогенеза сочетанных поражений полости рта и хрониче-

ской ишемии мозга может послужить обоснованием для разработки комплексных программ диагностики и лечения поражений полости рта, являющихся неотъемлемой частью лечения и профилактики данной патологии.

Литература:

1. Ажермачева М. Н. И соавт. Достижения в профилактике, диагностике и лечении инсультов (по материалам 23-го конгресса Европейского неврологического общества (ENS), 2013 г. Барселона, Испания) // Неврологический журнал. - 2013. - № 6. - С. 49-53.
2. Хайдаров А.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система слюны при патологии пародонта.// Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей. Ташкент 2010 13-14 апреля, стр 73-75.
3. Богатырева, А. М. Состояние гемодинамики в тканях пародонта у пациентов с хроническим пародонтитом и ишемнческой болезнью сердца: автореф. дис.. канд. мед. наук: 14.01.14 / Богатырева Алина Мурадиновна.-Москва. -2010. - 24с.
4. Воробьева Е. Н., Шумахер Г. И., Хорева М. А., Осипова И. В. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Рос. кардиол. журн. 2010. № 2. С. 84–91
5. Хайдаров А.М., Муратова С.К. Влияние хронической ишемии мозга на функциональное состояние слизистой оболочки полости рта // Журнал Стоматология №4 (77) 2019 стр.101-103
6. Данилевский Н.Ф. Леонтьев В.К., Несин А.Ф. и др. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М., 2001. 271с.
7. Домашенко М.А., Танашян М.М., Кистенев Б.А. и др. Коагулопатия и повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 3: 36-40.
8. Иващенко, Ю.Ю. Взаимосвязь хронической патологии зубочелюстной системы с ишемической болезнью сердца и ее осложнениями / Ю.Ю. Иващенко // Сартовский научно-медицинский журнал. - 2013. - № 3. - С.408 - 412.
9. Карнеев А. Н., Соловьева Э. Ю., Федин А. И., Азизова О. А. Использование препаратов α-липоевой кислоты в качестве нейропротективной терапии хронической ишемии мозга // Справочник поликлинического врача. 2006. № 8. С. 76–79.
10.Лыченко С.В., Тихомирова И.А., Михайлова С.Г., Ослякова А.О. Оценка состояния микроциркуляции при нарушениях мозгового кровообращения по данным лазерной допплеровской флоуметрии и гемореологическим показателям //Физиология человека. -2011. - №6. - С. 1-8.
11.Максимова М.Ю., Суслина З.А., Ионова В.Г. Гемореология и гемостаз в острейшем периоде лакунарного инсульта. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; С. 12: 4-7.
12.Хайдаров А.М., Замонова Г.Ш., Шорустамова Г.Т. и др. Лечение хронического генерализованного пародонтита// Журнал Стоматология №2 (71)2018 С. 51-55.
13.Khaydarov A.M. Influence of ecologically unfavorable factors on the clinical and functional indices of the oral cavity of children// European science review № 7–8 стр. 76-78 Vienna • Prague 2017
14.Khaydarov A.M., Mukhamedov I.M. Biology of the oral cavity in children living in Chirchik city //Journal of research in health science. -2018. 1(3). – P.39-47.
15.Olimov Azim, Khaydarov Artur, Akhmadaliev Nusrat, Quantitative Analysis of Microbiota in Patients with Orthopedic Structures on Dental Implants Using the Real-Time PCR Method// International journal of pharmaceutical research 2020 стр.736-738.

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Муратова С.К., Хайдаров А.М., Хожиметов А.А.

Аннотация. В данной работе изучены взаимосвязь стоматологического статуса и показателей гемостаза у больных с ХИМ. Объектом исследования служили 74 пациента в возрасте от 37 до 65 лет, средний возраст - 56,4±0,7 лет. Использованы клинико-стоматологические и гемостазиологические методы исследования. При сравнении частоты сопутствующих заболеваний ЖКТ, АГ, ДС и ГБС в анамнезе пациентов между группами отмечено статистически значимые различия. Так, при сравнении частоты заболеваний больных с ХИМ, ЖКТ составило -7%, заболеваний АГ-38%, заболеваний ДС – 13% и заболеваний ГБС – 42%. У здоровых людей уровень эндотелина I в крови невысок, что в сочетании с коротким временем полжизни, ограничивает его гемодинамические эффекты. Однако, при ряде патологических состояний эндотелин I, являясь мощным вазоконстриктором, вызывает значительные изменения гемодинамики: снижение частоты сердечных сокращений и ударного объема сердца, увеличение сосудистого сопротивления, способствует ремоделированию сосудистого русла. Именно различия физиологической и патологической ролей эндотелина I, обуславливают его диагностическую значимость, как маркера повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток. Выявлено, что у больных с ХИМ наряду с изменениями в СОПР происходит увеличение содержание маркеров эндотелиальной дисфункции, что является одной из причин нарушения гемореологических свойств крови и местной микроциркуляции.

Ключевые слова: состояние СОПР, дисфункция эндотелия, этиопатогенез, эндотелина I.