

ЭНДОТЕЛИЙ *IN VIVO* И *IN VITRO*. ЧАСТЬ 1: ГИСТОГЕНЕЗ, СТРУКТУРА, ЦИТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛЮЧЕВЫЕ МАРКЕРЫ

© Е.А. Стрельникова, П.Ю. Трушкина, И.Ю. Суров, Н.В. Короткова, Н.Д. Мжаванадзе, Р.В. Деев

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Эндотелиальные клетки являются функционально-ведущим типом клеток внутренней оболочки сосудов и выполняют множество важных функций, включая поддержание гемостаза, регуляцию сосудистого тонуса, роста сосудов и процессов воспаления. Дисфункция эндотелия ассоциирована с широким спектром заболеваний, включая атеросклероз, артериальную гипертензию, сахарный диабет, аутоиммунные, инфекционные, онкологические заболевания и другие. В обзоре рассмотрены основные аспекты эмбрионального развития и морфологические особенности эндотелиальных клеток, описаны процессы васкуло-, ангио- и артериогенеза, представлены ключевые биологически активные вещества эндотелиального происхождения, а также иммуноцитохимические маркеры, позволяющие идентифицировать принадлежность к эндотелиоцитам. Информация, изложенная в статье, поможет читателю получить знания об эндотелиоцитах, что в эру активного развития клеточной биологии и молекулярной медицины важно для понимания патофизиологии и современных методов лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия.

Ключевые слова: *эндотелий; ангиогенез; васкулогенез; эндотелиальные маркеры; эндотелиальная дисфункция.*

ENDOTHELIUM *IN VIVO* AND *IN VITRO*. PART 1: HISTOGENESIS, STRUCTURE, CYTOPHYSIOLOGY AND KEY MARKERS

E.A. Strelnikova, P.Yu. Trushkina, I.Yu. Surov, N.V. Korotkova, N.D. Mzhavanadze, R.V. Deev

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Endothelial cells are the key elements of the internal wall of vessels and perform numerous important functions including maintenance of hemostasis, regulation of vessel tone, of angiogenesis and inflammation processes. Endothelial dysfunction is associated with a wide range of pathological conditions and diseases, such as atherosclerosis, arterial hypertension, diabetes mellitus, autoimmune, infectious, oncologic diseases, etc. In the article, information regarding the embryonic development and morphologic peculiarities of endothelial cells is presented; vasculo-, angio- and arteriogenesis are described; the key endothelium-derived biological substances as well as immunocytochemical markers, which permit identification of endothelial cells, are presented. The article contains information, that will help the reader understand cellular and molecular biology of endothelial cells, and will make it easier to comprehend pathophysiology and

state-of-the-art methods of medical research, diagnostics and treatment of patients with diseases associated with endothelial dysfunction.

Keywords: *endothelium; angiogenesis; vasculogenesis; endothelial markers; endothelial dysfunction.*

Повышенное внимание к формированию, строению и функции сосудистой системы объясняется интенсивным развитием многих отраслей медицины, требующих четких представлений о тонкостях биологии являются функционально-ведущим типом клеток основным компонентом внутренней поверхности оболочки сосудов. Усиленное или сниженное образование в эндотелии ряда биологически активных веществ (БАВ) ведет к нарушению его функции, так называемой эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является ведущим звеном патогенеза различных заболеваний [1-4]. Всестороннее исследование эндотелия имеет не только научный, но и практический интерес в контексте поиска новых решений в лечении ассоциированных с его дисфункцией болезней и патологических состояний.

Определение, классификационное положение, гистогенез и филогения эндотелия. Эндотелий – однослойный пласт уплощенных клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных камер. Эндотелий как элемент сосудистой стенки представлен монослоем клеток, для которого характерно пограничное положение, отсутствие межклеточного вещества, расположение на базальной мембране, подавленный аноиксис при откреплении от нее, наличие системы особых межклеточных контактов, осуществляющих непрерывность клеточной выстилки. Однако, эндотелиоциты, находящиеся в состоянии реактивных изменений, например, при репаративной регенерации, проявляют свойства клеток соединительной ткани [5,6].

Наибольшее признание получила концепция гистогенеза эндотелия из кроветворных (сосудистых) островков мезенхимы. Формирование сосудов начинается

вне эмбриона в стенке желточного мешка. Мезенхимные клетки, дифференцируясь, проходят стадию ангиобласта, конденсируются и формируют изолированные кластеры – кровяные (сосудистые) или ангиобластические островки. Мезенхимные клетки по периферии сосудистых островков дифференцируются в эндотелиоциты: уплощаются, образуют более тесные контакты друг с другом, сливаются в монослой и образуют стенку первичного сосуда. По мере роста, островки объединяются в сети сосудистых скоплений, формируя первичное капиллярное скопление, клетки, находящиеся в центре этих островков, дают начало первичным клеткам крови. Процесс закладки и развития кровеносной системы в процессе эмбриогенеза получил название васкулогенез [7-9].

Исторически, теории развития эндотелия в онтогенезе основываются на концепции зародышевых листков. Наиболее ранние предположения об источнике его развития (А.Е. Голубев, 1869; А.А. Колосов, 1893; J. Heinle, 1841) базировались на том, что это частный случай однослойного плоского эпителия, формирующийся из энто- или эктодермы. Впервые мезенхимный генез эндотелия постулировали братья Гертвиги (O. Hertwis, R. Hertwis), которые стали и авторами самого понятия «мезенхима». На сегодняшний день, мезенхимная концепция гистогенеза эндотелия не вызывает сомнений, однако трактовка самой мезенхимы остается темой для дискуссий.

Традиционно мезенхиму рассматривали как производное среднего зародышевого листка, но впоследствии была показана ее генетическая разнородность (Н. Гонорович, 1893; Ю.Н. Шаповалов, 1956; Б.П. Хватов, 1960). Существует концепция мезодермального происхождения сосудистого эндотелия (W. His, 1865), согласно которой эндотелий развивается только из

клеток среднего зародышевого листка [7,8]. Согласно современным представлениям, основная часть мезенхимы образуется из материала среднего зародышевого листка, в процессе развития в нее мигрируют гистогенетически разнородные, но морфологически мало чем отличающиеся друг от друга клетки – миобласты, гоноциты, хроматобласты, хроматофиннобласты, пронефробласты (А.Г. Кнорре, 1980) [9].

Н.Г. Хлопин представлял ангиобласт – источник развития эндотелия, как разрыхленную внезародышевую мезодерму боковых пластинок, клетки которой активно мигрируют и встраиваются в состав мезенхимы. Поиск источников развития сосудистого эндотелия приведет к определению тканевой принадлежности эндотелиальной выстилки. По убеждению ученого, источник происхождения тканей влияет на проявляемые ими свойства [10]. Основываясь на данных сравнительно-анатомического и эмбриологического методов изучения различных представителей животного царства, автор сделал вывод о том, что эндотелий позвоночных является особым высокоспециализированным тканевым типом с характерными особенностями пограничной ткани, а также обнаруживает морфофункциональные черты эпителиальных тканей что не соответствует устоявшемуся мнению о том, что он является одной из форм соединительной ткани. Опираясь проведенные исследования и анализ литературы, Н.Г. Хлопин считал возможным выделение эндотелия в самостоятельный тканевой тип и определял его как «эпителий ангиодермального типа» [10].

Вопрос об эволюции сосудистой выстилки остается до конца не расшифрованным. Многие авторы проследили последовательные этапы возникновения сосудистой системы у живых организмов от простейших животных до позвоночных. Появление многоклеточности сделало необходимым формирование эффективной транспортной системы для питательных веществ и растворенных газов необходимых для жизнеобеспечения организма.

Появление эндотелиальной выстилки связано с возникновением внутрисосудистой циркуляции [11].

У первых многоклеточных животных функционировала дососудистая микроциркуляция по тканевым щелям без специфической клеточной выстилки: у гидры питательные вещества из кишечной полости поступают к экто- и энтодерме через транспортную систему, образованную выростами клеток этих слоев – выросты пронизывают мезоглею соединяясь посредством щелевых контактов [12]. Тело губки пронизано щелями, по которым циркулирует вода. В теле медуз появляются гастроваскулярные каналы, выстланные эпителиальными клетками, также встречаются микрососуды. Внутрисосудистая циркуляция впервые появляется у немертин (ленточных несегментированных червей). Последние данные говорят о том, что циркуляторная система немертин – это модифицированный целом, представленный двумя крупными латеральными сосудами, имеющими мезотелиальную выстилку, в которой встречаются ресничные эпителиально-мышечные клетки. Более мелкие сосуды лишены клеточной выстилки и ограничены лишь внеклеточным матриксом [13,14]. В стенке сосудов дождевого червя (кольчатые черви, олигохеты) обнаруживают базальную мембрану с расположенными внутри островками уплощенных клеток с ветвящимися отростками – амебоцитов, а снаружи выявляют непрерывный слой нефенестрированных клеток – миоэндотелиоцитов.

Далее дифференцировка микрососудистого русла проходит последовательные этапы: у пиявки (*Clepsina complanta*) происходит разделение на два типа сосудов по строению и функциям аналогичным артериальным и венозным отделам [15]. Затем у слизня (*Agrilolimax agrestis*, брюхоногий моллюск) выделяется капиллярное звено, сосуды которого подобны капиллярам соматического типа у млекопитающих. У позвоночных эндотелий становится постоянным компонентом, непрерывно высти-

лающим сосуды и камеры сердца. У костистых рыб появляется третий тип сосудов – лимфатический, сосудистая система начинает полностью выполнять функцию тканевого питания и дыхания. Окончательное формирование сосудистой системы и специализированного эндотелия закрепляется у млекопитающих [11].

Развитие сосудистой системы сопровождается дифференциацией и специализацией эндотелия. Выявляется параллелизм между степенью развития системы кровообращения и уровнем дифференцировки эндотелиальной выстилки. Эндотелий по своему происхождению, биологическому значению и положению в организме выделяется в отдельную группу тканей, для которой характерны полиморфизм и органоспецифичность клеточных элементов.

Васкуло-, ангио- и артериогенез.

Детальное выяснение механизмов образования сосудов и биологической роли различных прогениторных клеток необходимо для развития технологий регенеративной медицины при лечении сосудистой патологии, в частности, генной и клеточной терапии. Изучение явлений, лежащих в основе васкуло-, ангио- и артериогенеза, является важным в понимании нормальных и патологических процессов, протекающих в организме.

С завершением эмбриогенеза образование новых сосудов не прекращается. Рост и развитие сосудистой сети в постнатальном периоде осуществляется посредством таких процессов как ангиогенез, артериогенез и васкулогенез. До недавнего времени считалось, что во взрослом организме неоваскуляризация осуществляется лишь за счет двух механизмов: артериогенеза – развития коллатеральных сосудов, и ангиогенеза – развития новых капилляров путем миграции и пролиферации уже существующих дифференцированных эндотелиальных клеток [16]. В настоящее время доказано, что новые сосуды в постнатальном периоде могут образовываться не только из ранее существующих сосудов, но и *de novo* [17]. Важ-

нейшую роль в постнатальном васкулогенезе играют эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК, или endothelial progenitor cells – EPC). Т. Asahara (1997) выделил из периферической крови человека, популяцию гемопоэтических CD34⁺ клеток костномозгового происхождения, которая показала способность дифференцироваться *in vitro* в клетки с фенотипом зрелых эндотелиоцитов. При моделировании острой ишемии у животных эндотелиальные предшественники приводили к реваскуляризации *in vivo* [18]. ЭПК представляют собой гетерогенную популяцию, характеризующуюся экспрессией различных маркеров клеток гемопоэтического (CD 14, CD34, CD133) и эндотелиального (VEGFR2, CD31, CD144, фактор фон Виллебранда) ряда. Вопрос о том, какие маркеры в наибольшей степени выявляют истинные ЭПК, остается дискуссионным [19-21]. Источниками ЭПК являются костный мозг, мезенхимальные клетки-предшественницы во взрослом организме, тканевые резидентные клетки [22]. При возникновении ишемии или повреждении эндотелия ЭПК могут быть мобилизованы в кровотоки [23]. В периферических кровеносных сосудах предполагается наличие различных типов стволовых клеток и клеток-предшественниц, находящихся в мышечной оболочке и адвентиции сосудистой стенки. Сообщалось, что эти стволовые и (или) прогениторные клетки способны дифференцироваться в эндотелиоциты в культуре и образовывать капилляроподобные микрососуды *ex vivo* [24].

Ангиогенез – процесс формирования и развития новых кровеносных сосудов, индуцируемый в организме различными факторами роста (сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиогенин, фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов и другие). Основным стимулом ангиогенеза при физиологических или патологических состояниях является гипоксия или ишемия, которая через индуцируемый гипоксией фактор – 1 (HIF-1) индуцирует экспрессию многих ангиогенов, прежде всего VEGF, его рецепторов (VEGFR1 и

VEGFR2), нейропилина-1, ангиопоэтина-2 и др [25]. В норме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами. Уменьшение синтеза ингибиторов или увеличение секреции индукторов приводит к активации ангиогенеза. Ангиогенез может быть как физиологическим – наблюдается в эндометрии в секреторной фазе менструального цикла, в плаценте, при заживлении ран, так и патологическим – при воспалении, сахарном диабете (ретинопатия), инфаркте миокарда, атеросклерозе, росте опухолей [26].

Артериогенез – формирование коллатеральных сосудов из нефункционирующих артериоловеноулярных соединений – представляет собой наиболее эффективный процесс реваскуляризации, обеспечивая кровоток в обход места окклюзии. Важнейшим стимулятором артериогенеза является увеличение давления и объема движущейся крови – напряжения сдвига выше места окклюзии, обусловленное увеличением кровотока, что способствует экспрессии молекул адгезии клетками эндотелия и последующей аккумуляции моноцитов в стенке сосуда, секретирующих большое количество факторов роста, из которых основными регуляторами артериогенеза являются фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), а также тромбоцитарный фактор роста (platelet derived growth factor, PDGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и СХС-хемокины [27]. Таким образом, во взрослом организме образование новых сосудов может происходить не только путем ангиогенеза, но и васкулогенеза. Если васкулогенез осуществляется посредством миграции и дифференциации эндотелиальных клеток предшественников, то ангиогенез и артериогенез протекают за счет непосредственной пролиферации малодифференцированных и (или) дифференцированных эндотелиальных клеток уже существующей сосудистой сети и связаны с образованием факторов роста, в том числе в условиях гипоксии и ишемии. Следователь-

но, данные механизмы представляют собой адаптационный ответ организма, который возникает при дефиците кислорода или повреждении эндотелия.

С учетом вышеизложенного, разработка и внедрение в клиническую практику новых лечебных тактик с возможностью управления ангиогенезом как инструментов целевого воздействия на заболевание, представляются перспективными.

Структурные особенности эндотелиоцитов. Морфология эндотелиоцитов весьма вариабельна и зависит от типа сосудов и специфики тканевого окружения. Даже такой морфологический признак как форма весьма разнообразен. Так, в исследованиях на крысах было обнаружено, что эндотелиоциты в аорте сильно вытянуты в длину, а в легочной артерии они шире и короче, а их форма близка к прямоугольной. В легочной вене – это крупные клетки округлой формы, в нижней полой вене – длинные узкие клетки прямоугольной формы.

Эндотелиальные клетки отличаются друг от друга по ориентации относительно оси сосуда, форме, размерам и свойствам в зависимости от гемодинамических и метаболических условий, в которых они находятся. Практически на всем протяжении артерий и в артериолах эндотелиоциты уплощены и вытянуты вдоль оси сосуда, в капиллярах и венулах они имеют полигональную или эллиптическую форму, в специализированных посткапиллярных венулах периферических органов иммунной системы клетки приобретают кубическую форму [28,29]. Таким образом, форма эндотелиальных клеток может меняться в зависимости от их функционального состояния что свидетельствует о структурной разнородности их в популяции.

Отличительным морфологическим признаком эндотелиоцитов является наличие специализированных транспортных структур, включая кавеолы, микропиноцитозные везикулы, везикуло-вакуолярные органеллы, трансэндотелиальные каналы, фенестры.

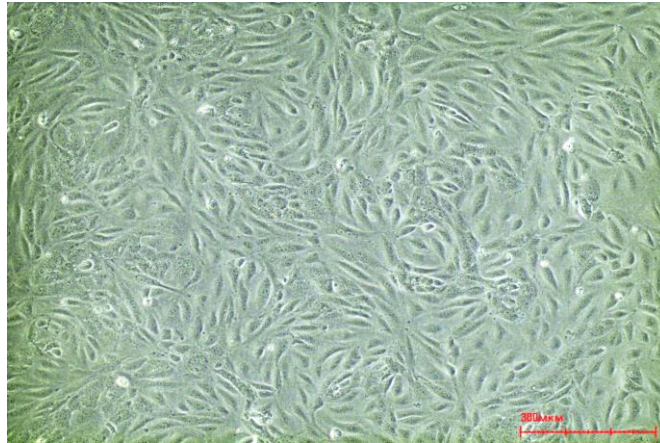


Рис. 1. Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) в монослойной культуре *in vitro*. Ув. $\times 200$

Кавеолы представляют собой инвагинации мембран эндотелиальных клеток, содержащие белок кавеолин-1. Кавеолы, в области отхождения от плазмалеммы, образуют суженную часть – шейку или устье, где может располагаться тонкая диафрагма, основным компонентом которой является мембранный гликопротеид – везикулярно-связанный протеин плазмолеммы PLVAP (plasmalemma vesicle associated protein). Присоединение и фосфорилирование динамина и интерсекретина к кавеоле вызывают образование везикул. Отсоединенные от мембраны везикулы связываются с микротрубочками цитоскелета и перемещаются через эндотелий. В процессе транспорта везикулы могут сливаться, образуя цепочки – везикуло-вакуолярные органеллы (ВВО). Трансэндотелиальные каналы формируются подобно ВВО при слиянии 2-4 кавеол с люминальной и аблюминальной поверхностей эндотелиальных клеток. Фенестры – трансцеллюлярные поры (≈ 70 нм в диаметре), которые проходят по всей толщине клетки [6,30].

Другим специфическим для эндотелия образованием считается наличие секреторных включений – телец Вейбеля-Паладе, которые представляют собой секреторные везикулы, в состав которых входит фактор фон Виллебранда, а также ряд других белков: Р-селектин, тканевой активатор пламиногена, ангиопоэтин-2 и различные цитокины.

Эндотелиальные клетки неодинаковы по своему фенотипу как в сосудах различных органов, так и в пределах одного органа. Например, сосуды головного мозга имеют эндотелиальную выстилку непрерывного типа, с плотными межклеточными контактами, что совместно с астроцитами позволяет обеспечивать функцию гематоэнцефалического барьера. Сосуды кишечных ворсинок, эндокринных желез и почек представлены фенестрированным (окончатым) эндотелием, обеспечивающим избирательную проницаемость, необходимую для эффективного транспорта через эндотелий. Сосуды печени, селезенки и костного мозга имеют синусоидальный (прерывистый) эндотелий, необходимый для непрерывного обмена через эндотелиальные клетки [5,31]. Перечисленные особенности эндотелиоцитов позволяют им выполнять свои основные функции: обеспечение постоянного обмена веществ; поддержание тромборезистентности поверхности сосудистой стенки; синтез биологически активных веществ.

Эндотелий – «эндокринное дерево». В последние полстолетия стало очевидным, что эндотелий отнюдь не является пассивной выстилкой внутренней оболочки кровеносных сосудов. Это система клеток с большой площадью (приблизительно 350 м^2) и сравнительно небольшой общей массой (приблизительно 110 г) активно участвует в жизненно важных

функциях сердечно-сосудистой системы, включая регуляцию перфузии, свертывающую и противосвертывающую системы, воспалительные реакции, васкулогенез и ангиогенез [32].

Эндотелиальные клетки также высвобождают молекулы, которые регулируют пролиферацию клеток и сосудистый тонус. БАВ, вырабатываемые эндотелием, действуют в основном паракринно (на соседние клетки) и аутокринно-паракринно (на эндотелий). По содержанию его БАВ в крови можно качественно оценивать функциональную активность эндотелия [33].

Эндотелий принимает активное участие в регуляции тонуса сосудов, вырабатывая различные вазоконстрикторы и вазодилататоры. Образование вазоактивных веществ в эндотелии регулируется двумя основными механизмами: действием БАВ и напряжением сдвига.

Основными эндотелиальными факторами, влияющими на тонус сосудов, являются:

- вазодилататоры: оксид азота II (nitric oxide - NO), эндотелиальный гиперполярирующий фактор EDHF (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor), простагландин, натрийуретический пептид (С), адренормедуллин, анандамид, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), аденозиндифосфорная кислота (АДФ), кинины;

- вазоконстрикторы: эндотелин-1, тромбоксан, 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота 20-НЕТЕ (20-hydroxyicosatetraenoic acid), ангиотензин-2.

Действие вышеуказанных веществ на эндотелиоциты связано с наличием на них специфических рецепторов, стимуляция которых вызывает образование вторичных медиаторов, которые непосредственно влияют на гладкомышечные клетки.

Вещества, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе можно разделить на 2 группы: тромбогенные и атромбогенные. К веществам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, относится: фактор фон Виллебранда, фактор адгезии тромбоцитов PAF

(platelet-activating factor), тромбоксан А2 (ТхА2). К атромбогенным относятся NO, тканевой активатор плазминогена, простагландин, тромбомодулин [34]. При воздействии неблагоприятных факторов и повреждающих агентов наступает состояние дисфункции, которое существенно изменяет эндокринную функцию, – в норме защитные реакции становятся ключевым моментом в патогенезе сосудистой патологии. Ключевые секретируемые эндотелием вещества и факторы представлены в таблице 1.

Маркеры эндотелия. Одним из методов, позволяющих достоверно подтвердить принадлежность клеток к определенному типу, является иммуноцитохимическое исследование, основанное на иммунологическом выявлении специфических белков (антигенов) в клетке [36]. Основные маркеры эндотелиальных клеток – антитела к фактору фон Виллебранда (vWF), PECAM/CD31, ICAM-1/CD54, VCAM-1/CD106, VE-cadherin, Tie-2/Tek, VEGF-R2.

Фактор Виллебранда vWF (von Willebrand Factor) – белок, необходимый для первичного гемостаза. vWF участвует в процессе адгезии тромбоцитов к участкам повреждения сосудов путем связывания гликопротеинов тромбоцитарной мембраны с коллагеном дефекта сосудистой стенки [37,38].

Одной из специфических групп трансмембранных белков, характерных для эндотелиальных клеток, являются молекулы клеточной адгезии: PECAM/CD31, ICAM-1/CD54, VCAM-1/CD106, VE-cadherin, которые также позволяют достоверно определить гистогенетическую принадлежность клеток. Молекула адгезии, обеспечивающая трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, ангиогенез и активацию интегринов., PECAM-1/CD31 (молекула адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа, platelet endothelial cell adhesion molecule)/кластер дифференцировки 31 (cluster of differentiation 31), относится к суперсемейству иммуноглобулинов и проявляется преимущественно в области меж-

Таблица 1

Факторы эндотелиального происхождения и их функции [23,35] с изм.**Эндотелиальные факторы, оказывающие сосудорасширяющее действие**

1. Оксид азота II (nitric oxide, NO)
2. Простаглицлин (простагландин I₂)
3. Эндотелий-гиперполяризующий фактор (EDHF)

Эндотелиальные факторы, оказывающие сосудосуживающее действие

1. Эндотелин
2. Ангиотензин I-AI (возможно, ангиотензин II-AII)
3. Тромбоксан
4. 20-Гидроксиэйкозатетраеновая кислота (hydroxyeicosatetraenoic acid 20-НЕТЕ)
5. Экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), конверсия AI в AN

Участие в регуляции сосудистого тонуса иным способом

1. Сохранение целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например ацетилхолина и т.д.

Факторы, влияющие на агрегацию и свертываемость крови

1. Тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует «прилипанию» — адгезии — тромбоцитов к стенке сосуда)
2. Простаглицлин и NO — естественные дезагреганты
3. Тканевой активатор плазминогена (tissue plasminogen activator, t-PA)
4. Экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина — белка, способного связывать тромбин и гепариноподобные гликозаминогликаны

Тромбогенные факторы

1. Фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, VWF)
2. Фактор активации тромбоцитов
3. Аденозиндифосфат (АДФ)
4. Тромбоксан А₂
5. Ингибитор активатора плазминогена
6. Тромбоспондин
7. Коллаген и эластин
8. Фибронектин

Антитромбогенные факторы

1. Оксид азота (NO)
2. Тканевой активатор плазминогена (ТАП)
3. Простаглицлин (PGI₂)
4. Тромбомодулин

Противовоспалительные факторы

1. Оксид азота
2. Трансформирующий фактор роста (transforming growth factor, TGF) p
3. Интерлейкины-4, 10, 11, 13
4. Фактор торможения миграции макрофагов (macrophage migration inhibitory factor MIF)
5. Липопротеин высокой плотности (ЛПВП)
6. Антагонист рецептора IL-1 (interleukin 1 receptor antagonist, IL-1 - RA)

Провоспалительные факторы

1. Оксид азота
2. Индуцибельная синтаза оксида азота
3. P-селектин, E-селектин
4. Молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1)
5. Белок хемотаксиса моноцитов (monocyte chemoattractant protein-1- MCP-1)
6. Колонистимулирующий фактор макрофагов (macrophage colony-stimulating factor, MCSF)
7. Гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage, GM-CSF)
8. Фактор некроза опухоли (tissue necrosis factor, TNF)
9. С-реактивный белок (c-reactive protein, CRP)
10. Тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF)
11. Интерлейкины-1, 6, 8, 12
12. Гамма-Интерферон

Факторы пролиферации и участия в регуляции роста гладкомышечных клеток (ГМК)

1. Сосудистый эндотелиальный фактор роста vascular endothelial growth factor, VEGF
2. Факторы роста фибробластов (основной и кислый – fibroblast growth factor FGF, basic and acidic
3. Эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF)

эндотелиальных контактов. Молекула адгезии эндотелиальных клеток PECAM-1 экспрессируется эндотелиоцитами, клетками крови, а также тромбоцитами и лейкоцитами. В эндотелиальных клетках эта молекула контролирует адгезионные свойства. В физиологических условиях

PECAM-1 поддерживает функцию эндотелиального барьера. PECAM-1 регулирует и адгезию эндотелия, и миграцию, опосредованную межклеточными взаимодействиями [39]. Выполняет регуляцию трансмиграции лейкоцитов через соединения эндотелиальных клеток при воспалении [40].

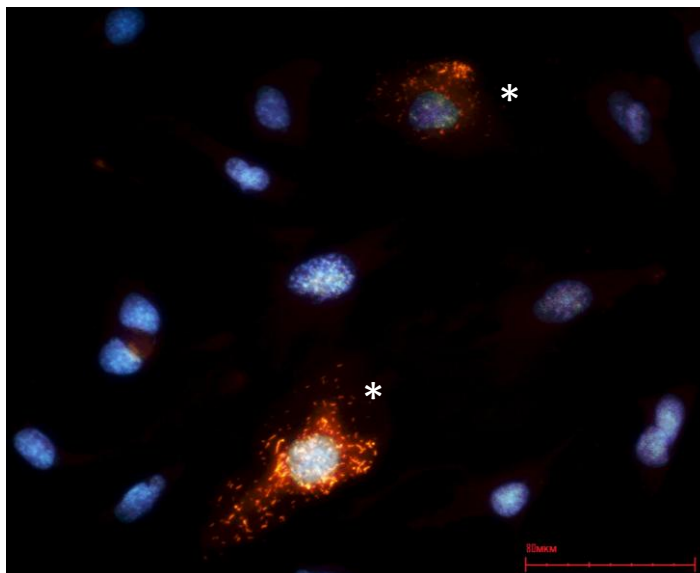


Рис. 2. Фактор фон Виллебранда в цитоплазме клеток культуры HUVEC (*). Иммунофлюоресценция. Ядра окрашены DAPI. Ув. $\times 400$

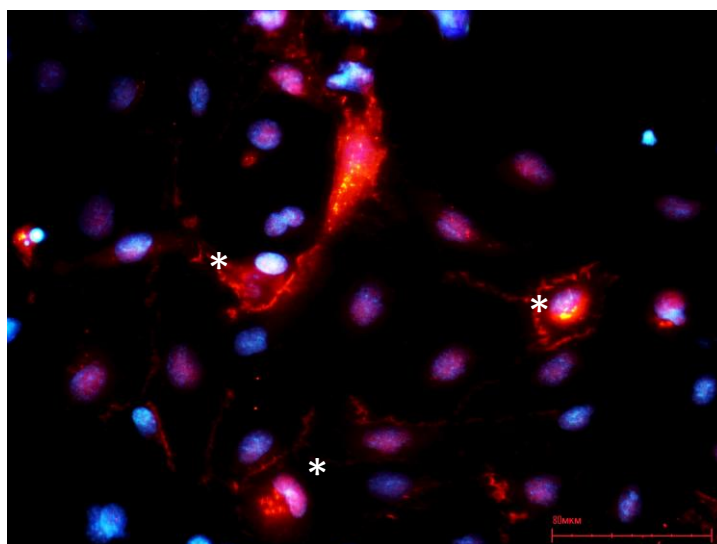


Рис. 3. CD31 в мембране клеток культуры HUVEC (*). Иммунофлюоресценция. Ядра окрашены DAPI. Ув. $\times 400$

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах. Основным регулятором процесса адгезии лейкоцитов является сам эндотелий. В нормальных условиях на эндотелии представлена в небольшом количестве конститутивная молекула адгезии ICAM-2, посредством которой происходит формирование маргинального пула лейкоцитов в венозных сосудах желудочно-кишечного тракта, легких и других органов. Стимуляция эндотелия или его повреждение приводят к дополнительной экспрессии молекул адгезии – селектинов, молекул межклеточной адгезии 1 типа ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Адгезия моноцитов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии является наиболее ранним этапом характерного для атеросклероза воспаления. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых (VCAM-1) и межклеточных (ICAM-1) молекул адгезии. Помимо этого, ICAM-1 экспрессируется на эпителиальных и дендритных клетках, фибробластах, тканевых макрофагах, а VCAM-1 – на тканевых макрофагах, дендритных клетках, фибробластах костной ткани, миоцитах и мышечных волокнах [34].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 незначительно выявляется на «покоящемся» эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий, включая провоспалительные цитокины [41]. ICAM-1 и VCAM-1 выполняют свою функцию опосредовано, путем образования комплексов с интегринами лейкоцитов: ICAM-1 является лигандом ассо-

циированного с функцией лимфоцитов антигена-1 LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen -1) участвует в раннем проникновении через стенку сосуда, а VCAM-1 – лигандом очень позднего активационного антигена-4 VLA-4 (very late antigen-4) и отвечает за более позднюю трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [42,43]. Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 способствует полной остановке лейкоцитов для обеспечения их последующего выхода. Процесс адгезии лейкоцитов завершается их миграцией за пределы сосудов, что тоже обеспечивается молекулами адгезии. Сосудистый белок клеточной адгезии VCAM-1 опосредует адгезию лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов к сосудистому эндотелию. Он также играет роль в развитии атеросклероза и ревматоидного артрита [44,45].

Контакты эндотелиальных клеток должны быть открыты, чтобы лейкоциты проходили через эндотелиальный барьер (лейкоциты могут трансмигрировать через эндотелиальный барьер как через соединительный, так и трансцеллюлярный путь, причем последний используется гораздо реже). Поскольку VE-кадгерин (кадгерин сосудистого эндотелия) является основным адгезивным механизмом целостности контактов эндотелиальных клеток, возможно предположить, что его необходимо локально подавить, чтобы лейкоцит мог пройти через барьер. VE-кадгерин является основным детерминантом целостности контакта эндотелиальных клеток, считается строго эндотелиальной специфической адгезионной молекулой, расположенной на стыках между эндотелиальными клетками. По аналогии с ролью E-кадгерина в качестве основного детерминанта целостности контакта эпителиальных клеток, VE-кадгерин играет зачительную роль в поддержании и контроле контактов эндотелиальных клеток. Механизмы, которые регулируют адгезию, опосредованную VE-кадгерином, важны для контроля проницаемости сосудов и экстравазации лейкоцитов. В дополнение к своим адгезион-

ным функциям, VE-кадгерин регулирует различные клеточные процессы, такие как пролиферация клеток и апоптоз, также он модулирует функции рецептора эндотелиального фактора роста сосудов [46].

Не менее важными следует признать два семейства рецепторных тирозинкиназ (receptor tyrosine kinases, RTK), почти полностью экспрессируемых эндотелиальными клетками: рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (VEGFR1-3) и Tie-рецепторы (Tie1 и Tie2). Оба являются ключевыми игроками, управляющими образованием сосудов и крови во время эмбрионального развития. Из трех VEGFR только два (VEGFR-2 и VEGFR-3) вызывают ангиогенез.

Тирозинкиназа с подобными иммуноглобулину и эпителиальному фактору роста доменами типа 1 TIE1 (Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1) представляет собой белок клеточной поверхности, экспрессированный исключительно в эндотелиальных клетках, однако, как было показано, он также экспрессируется в незрелых гемопоэтических клетках и тромбоцитах. Его биология мало изучена [47]. TIE-1 и TIE-2 экспрессируют рецепторы клеточной поверхности, которые связываются и активируются ангиопоэтинами (Ang1, Ang2, Ang3, Ang4). Ангиопоэтины являются факторами роста, необходимыми для ангиогенеза. TIE1 активирует молекулы адгезии клеток (CAM) VCAM-1, E-селектин и ICAM-1 [47]. Интересно отметить, что повышенная регуляция VCAM-1 и E-селектина Tie-1 значительно выше в эндотелиальных клетках аорты человека, чем в эндотелиальных клетках пупочной вены. Кроме того, прикрепление клеток моноцитарной линии к эндотелиальным клеткам также усиливается экспрессией TIE1 [48].

Семейство факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) регулируют сосудистое развитие, ангиогенез и лимфангиогенез путем связывания с рядом рецепторов. Все члены семейства VEGF стимулируют кле-

точные реакции путем связывания с рецепторами с тирозинкиназной активностью VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) на поверхности клетки, заставляя их димеризоваться и активироваться путем трансфосфорилирования. Рецепторы VEGF имеют внеклеточную часть, состоящую из семи иммуноглобулиноподобных доменов, одной трансмембранной охватывающей области и внутриклеточной части, содержащей разделенный тирозин-киназный домен. VEGFR-2 регулирует сосудистую эндотелиальную функцию. За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в определении специфических внутриклеточных сигнальных каскадов VEGFR-2, ведущих к пролиферации, миграции, выживаемости и повышенной проницаемости, каждый из которых способствует ангиогенному ответу [49].

Активация пути VEGF-рецептора инициирует сеть сигнальных процессов, которые способствуют росту, миграции и выживанию эндотелиальных клеток из ранее существовавшей сосудистой сети [50].

Заключение

Эндотелий – эволюционно выработанный специализированный клеточный тип с присущими только ему характерными функциями. В процессе онтогенеза стенка первичных сосудов дифференцируется в различных направлениях и создает своеобразно устроенную сосудистую структуру, обеспечивающую специфику функционирования органа. Результатом онтогенеза становится артериально-венозная и лимфатическая специализация с возникновением сосудов основных систем циркуляции: артериальной, венозной и лимфатической.

Морфологические и функциональные особенности, присущие эндотелию, необходимы для выполнения ряда специфических функций, направленных на оптимальное приспособление к условиям гемодинамики и метаболизму, регуляции перфузии, гемостаза, коагуляции, реакций воспаления, новообразования сосудов и

поддержания гомеостаза. Изучение эндотелия в условиях *in vitro* является одним из ключевых направлений в медицинской биологии в поиске новых подходов к лечению широкого спектра заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Бюджет Ря-

занского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи.

Благодарности. Авторы выносят благодарность Емелину А.М. за помощь в выполнении иммуноцитохимии и оформлении иллюстраций.

Литература

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Деев Р.В., и др. Генная индукция ангиогенеза у неоперабельных пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018. Т. 24, №2. С. 33-40.
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014. №3. С. 143-146.
3. Табаров М.С., Тоштемирова З.М., Саидмуродова Р.А., и др. Физиология и патология эндотелия // *Вестник Авиценны*. 2012. №2. С. 196-201.
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами (обзор литературы) // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016. №3. С. 84-92.
5. Данилов Р.К., ред. *Руководство по гистологии*. СПб.; 2011. Т. 1.
6. Иванов А.Н., Бугаева И.О., Куртукова М.О. Структурные особенности эндотелиальных клеток млекопитающих и человека // *Цитология*. 2016. Т. 58, №9. С. 657-665.
7. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. *Развитие кровеносных и лимфатических сосудов*. Киев; 1991.
8. Волкова О.В., Пекарский М.И. *Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека*. М.; 1976.
9. Гурина О.Ю., Павлович Е.Р., Ставицкая Г.В. Развитие сосудистого эндотелия в раннем периоде эмбриогенеза млекопитающих // *Успехи современного естествознания*. 2010. №9. С. 129-131.
10. Хлопин Н.Г. *Общебиологические и экспериментальные основы гистологии*. Ленинград; 1946.
11. Куприянов В.В., Миронов В.А., Миронов А.А., и др. *Ангиогенез: образование, рост и развитие кровеносных сосудов*. М.; 1993.
12. Степаньянц С. Д., Кузнецова В.Г., Анохин Б.А. *Гидра: от Абраама Трамбле до наших дней*. М.-СПб.; 2003.
13. Ruppert E.E., Barnes R.D. *Invertebrate zoology*. Fort Worth; 1994.
14. Чернышев А. В. *Сравнительная морфология, систематика и филогения немертин*. Владивосток; 2011.
15. Hammersen F., Staudte H.U., Möhring E. Studies on the fine structure of invertebrate blood vessels // *Cell and Tissue Research*. 1976. Vol. 172, №3. P. 405-423.
16. Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза // *Успехи физиологических наук*. 2012. Т. 43, №3. С. 48-61.
17. Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез // *Успехи современной биологии*. 2012. Т. 132, №1. С. 69-76.
18. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // *Science*. 1997. Vol. 275, №5302. P. 964-967.
19. Medina R.J., Barber C.L., Sabatier F. Endothelial progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature // *Stem Cells Translational Medicine*. 2017. Vol. 6, №5. P. 1316-1320.
20. Goligorsky M.S., Kuo M-C., Patschan D. Endothelial progenitor cells in renal disease // *Nephrology*. 2009. Vol. 14, №3. P. 291-297.
21. Schatteman G.C., Dunnwald M., Jiao C. Biology of bone marrow-derived endothelial cell precursor // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007. Vol. 292, №1. P. 1-18. doi:10.1152/ajpheart.00662.2006
22. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Домбровский А.И., и др. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012. №3. С.14-24.
23. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // *Сахарный диабет*. 2012. №4. С. 17-27.
24. Dulak J., Józkwicz A., Łoboda A. *Angiogenesis and Vascularisation*. Springer Verlag Wien; 2013.
25. Pugh C. W., Ratcliffe P.J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system // *Nature Medicine*. 2003. Vol. 9, №6. P. 677-684.
26. Мнихович М.В. Гершзон Д., Брикман М., и др. *Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза (лек-*

- ция) // Журнал анатомии и гистопатологии. 2012. Т. 1, №3. С. 53-65.
27. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы // Кардиологический вестник. 2007. Т.2, №2. С. 5-14.
 28. Aird W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms // Circulation Research. 2007. Vol. 100, №2. P. 158-173.
 29. Flaherty J.T., Pierce J.E., Ferrans J.V. Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events // Circulation Research. 1972. Vol. 30, №1. P. 23-33.
 30. Tkachenko E., Tse D., Sideleva O. et al. Caveolae, fenestrae and transendothelial channels retain PV1 on the surface of endothelial cells // PLoS One. 2012. Vol. 7, №3. P. e32655.
 31. DeLeve L.D., Maretti-Mira A.C. Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Update // Semin. Liver Dis. 2017. №4. P. 377-387.
 32. Pries A.R., Kuebler W.M. Normal endothelium. In: The Vascular Endothelium I. Berlin; 2006. P. 1-40.
 33. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов-основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. 2003. Т. 3, №7. С. 1-10.
 34. Черешнев В.А., Литвицкий П.Ф., Цыган В.Н., ред. Клиническая патофизиология. СПб.; 2015.
 35. Gao Y. Endothelium-Derived Factors. In: Biology of Vascular Smooth Muscle: Vasoconstriction and Dilatation. Singapore; 2017.
 36. Burry R.W. Fluorescent Microscopy and Imaging. In: Immunocytochemistry. New York; 2010. P. 139-149.
 37. Sadler J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor // Ann. Rev. Biochem. 1998. Vol. 67. P. 395-424.
 38. Reininger A.J. Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis // Haemophilia. 2008. Vol. 14, №5. P. 11-26.
 39. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Endothelial PECAM-1 and its function in vascular physiology and atherogenic pathology // Experimental and Molecular Pathology. 2016. Vol. 100, №3. P. 409-415.
 40. Privratsky J.R., Newman P.J. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity // Cell and Tissue Research. 2014. Vol. 355, №3. P. 607-619.
 41. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., и др. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. №4. С. 62-65.
 42. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow // Blood. 2005. Vol. 106, №2. P. 584-592.
 43. Barreiro O., Yanez-Mo M., Serrador J.M., et al. Dynamic interaction of VCAM-1 and ICAM-1 with moesin and ezrin in a novel endothelial docking structure for adherent leukocytes // The Journal of Cell Biology. 2002. Vol. 157, №7. P. 1233-1245.
 44. Zhang D., Yuan D., Shen J., et al. Up-regulation of VCAM1 relates to neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage in adult rats // Neurochemical Research. 2015. Vol. 40, №5. P. 1042-1052.
 45. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis // Acta Physiologica. 2001. Vol. 173, №1. P. 35-43.
 46. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008. Vol. 28, №2. P. 223-232.
 47. Davis S., Aldrich T.H., Jones P.F., et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning // Cell. 1996. Vol. 87, №7. P. 1161-1169.
 48. Chan B., Yuan H.T., Ananth K.S., et al. Receptor tyrosine kinase Tie-1 overexpression in endothelial cells upregulates adhesion molecules // Biochemical and biophysical research communications. 2008. Vol. 371, №3. P. 475-479.
 49. Holmes K., Roberts O.L., Thomas A.M., et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition // Cellular Signalling. 2007. Vol. 19, №10. C. 2003-2012.
 50. Корчагина А.А., Шейн С.А., Гурина О.И., и др. Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 68, №11. С. 104-114.

References

1. Kalinin RE, Suchkov IA, Deev RV, et al. Gene-mediated induction of angiogenesis in inoperable patients with atherosclerosis and diabetes mellitus. *Angiology and vascular surgery*. 2018;24(2):33-40. (In Russ).
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Ways of experimental modeling of venous endothelial dysfunction: the present state of problem. *I.P. Pavlov Medical Biological Herald*. 2014;(3): 143-6. (In Russ).
3. Tabarov MS, Toshtemirova ZM, Saidmuradova RA, et al. Physiology and pathology of endothelium. *Avicenna Bulletin*. 2012;(2):196-201. (In Russ).
4. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Endothelial dysfunction in patients with cardiac implantable electronic devices (literature review). *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016;(3): 84-92. (In Russ).
5. Danilov RK, editor. *Rukovodstvo po gistologii*. Saint-Petersburg; 2011. (In Russ).
6. Ivanov AN, Bugaeva IO, Kurtukova MO. Structural characteristics of human and other mammalian endothelial cells. *Cytology*. 2016;58(9):657-65. (In Russ).
7. Bobrik II, Shevchenko EA, Cherkasov VG. *Razvi-*

- tie krovenosnyh i limfaticeskikh sosudov.* Kiev; 1991. (In Russ).
8. Volkova OV, Pekarsky MI. *Embriogenez i vozrastnaya gistologiya vnutrennih organov cheloveka.* Moscow; 1976. (In Russ).
 9. Gurina OYu, Pavlovich ER, Stavitskaya GV. The development of vascular endothelium in the early period of mammalian embryogenesis. *Advances in Current Natural Sciences.* 2010;(9):129-31. (In Russ).
 10. Khlopin NG. *Obshchebiologicheskie i eksperimental'nye osnovy gistologii.* Leningrad; 1946. (In Russ).
 11. Kupriyanov VV, Mironov VA, Mironov AA, et al. *Angiogenez: obrazovanie, rost i razvitie krovenosnyh sosudov.* Moscow; 1993. (In Russ).
 12. Stepanyants SD, Kuznetsova VG, Anokhin BA. *Gidra: ot Abraama Tramble do nashih dnei.* Moscow-Saint-Petersburg; 2003. (In Russ).
 13. Ruppert EE, Barnes RD. *Invertebrate zoology.* Fort Worth; 1994.
 14. Chernyshev AV. *Sravnitel'naya morfologiya, sistematika i filogeniya nemertin.* Vladivostok; 2011. (In Russ).
 15. Hammersen F, Staudte HU, Möhring E. Studies on the fine structure of invertebrate blood vessels. *Cell and Tissue Research.* 1976;172(3):405-423.
 16. Poveshchenko OV, Poveshchenko AF, Kononkov VI. Physiological and Cytological Bases of Cellular Regulation of Angiogenesis. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2012;43(3):48-61. (In Russ).
 17. Poveshchenko OV, Poveshchenko AF, Kononkov VI. Endothelial Progenitor Cells And Neovascularogenesis. *Uspekhi Sovremennoy Biologii.* 2012; 132(1):69-76. (In Russ).
 18. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275(5302):964-7. doi:10.1126/science.275.5302.964
 19. Medina RJ, Barber CL, Sabatier F. Endothelial progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature. *Stem cells translational medicine.* 2017;6(5): 1316-20. doi:10.1002/sctm.16-0360
 20. Goligorsky MS, Kuo M-C, Patschan D. Endothelial progenitor cells in renal disease. *Nephrology.* 2009;14(3):291-297. doi:10.1111/j.1440-1797.2009.01112.x
 21. Schatteman GC, Dunnwald M, Jiao C. Biology of bone marrow-derived endothelial cell precursors. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2007;292(1):1-18. doi:10.1152/ajpheart.00662.2006
 22. Semenova AE, Sergienko IV, Dombrovskiy AI, et al. The role of endothelial progenitor cells and atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and dys-lipidemias.* 2012;(3):14-24.
 23. Kononkov VI, Klimontov VV. Vasculogenesis and angiogenesis in diabetes mellitus: novel pathogenetic concepts for treatment of vascular complications. *Diabetes Mellitus.* 2012;(4):17-27. (In Russ).
 24. Dulak J, Józkwicz A, Łoboda A. *Angiogenesis and Vascularisation.* Springer Verlag Wien; 2013.
 25. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nature Medicine.* 2003;9(6):677-84. doi:10.1038/nm0603-677
 26. Mnikhovich MV, Gerschzon D, Brikman B, et al. Morphogenetic mechanisms of cellular interactions in the process of angiogenesis (lection). *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2012; 1(3):53-65. (In Russ).
 27. Parfenova EV, Tkachuk VA. Therapeutic angiogenesis: advances, problems, prospects. *Kardiologicheskii vestnik.* 2007;2(2):5-14. (In Russ).
 28. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation Research.* 2007;100(2):158-73. doi:10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
 29. Flaherty JT, Pierce JE, Ferrans JV. Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events. *Circulation Research.* 1972;30(1):23-3. doi:10.1161/01.RES.30.1.23
 30. Tkachenko E, Tse D, Sideleva O, et al. Caveolae, fenestrae and transendothelial channels retain PV1 on the surface of endothelial cells. *PLoS One.* 2012;7(3):e32655. doi:10.1371/journal.pone.0032655
 31. DeLeve LD, Maretti-Mira AC. Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Update. *Semin Liver Dis.* 2017;37(4):377-387. doi:10.1055/s-0037-1617455
 32. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. In: *The Vascular Endothelium I.* Berlin; 2006. P. 1-40. doi:10.1007/3-540-32967-6_1
 33. Lupinskaya ZA. Endotelij sosudov-osnovnoj regulator mestnogo krovotoka. *Vestnik KRSU.* 2003;3(7):1-10. (In Russ).
 34. Chereshev VA, Litvickij PF, Cygan VN, editors. *Klinicheskaya patofiziologiya.* Sankt-Peterburg; 2015. (In Russ).
 35. Gao Y. Endothelium-Derived Factors. In: *Biology of Vascular Smooth Muscle: Vasoconstriction and Dilatation.* Singapore; 2017.
 36. Burry RW. Fluorescent Microscopy and Imaging. In: *Immunocytochemistry.* New York; 2010. P. 139-49.
 37. Sadler J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem.* 1998;67: 395-424. doi:10.1146/annurev.biochem.67.1.395
 38. Reininger AJ. Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis. *Haemophilia.* 2008; 14(5):11-26. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01848.x
 39. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial PECAM-1 and its function in vascular physiology and atherogenic pathology. *Experimental and Molecular Pathology.* 2016;100(3): 409-15. doi:10.1016/j.yexmp.2016.03.012
 40. Privratsky JR, Newman PJ. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity. *Cell and Tissue Research.* 2014;355(3):607-19. doi:10.1007/s00441-013-1779-3
 41. Belokopytova IS, Moskalets OV, Paleev FN, et al.

- The diagnostic value of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;(4):62-5. (In Russ).
42. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005;106(2):584-92. doi:10.1182/blood-2004-12-4942
43. Barreiro O, Yanez-Mo M, Serrador JM, et al. Dynamic interaction of VCAM-1 and ICAM-1 with moesin and ezrin in a novel endothelial docking structure for adherent leukocytes. *The Journal of Cell Biology*. 2002;157(7):1233-45. doi:10.1083/jcb.200112126
44. Zhang D, Yuan D, Shen J, et al. Up-regulation of VCAM1 relates to neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage in adult rats. *Neurochemical Research*. 2015;40(5):1042-52. doi:10.1007/s11064-015-1561-x
45. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiologica*. 2001;173(1): 35-43. doi:10.1046/j.1365-201X.2001.00882.x
46. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(2): 223-2. doi:10.1161/ATVBAHA.107.158014
47. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*. 1996; 87(7):1161-9.
48. Chan B, Yuan HT, Ananth KS, et al. Receptor tyrosine kinase Tie-1 overexpression in endothelial cells upregulates adhesion molecules. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008; 371(3):475-9. doi:10.1016/j.bbrc.2008.04.091
49. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cellular Signalling*. 2007;19(10):2003-12. doi:10.1016/j.cellsig.2007.05.013
50. Korchagina AA, Shein SA, Gurina OI, et al. VEGFRs in neoplastic angiogenesis and prospects for therapy of brain tumors. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(11):104-14. (In Russ). doi:10.15690/vramn.v68i11.851

Информация об авторах [Authors Info]

Стрельникова Екатерина Андреевна – студентка 5 курса медико-профилактического факультета, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
Ekaterina A. Strelnikova – 5th year Student of the Faculty of Medical Prevention, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Трушкина Полина Юрьевна – студентка 5 курса лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
Polina Yu. Trushkina – 5th year Student of the Medical Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Суров Иван Юрьевич – студент 5 курса лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
Ivan Yu. Surov – 5th year Student of the Medical Faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Короткова Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО; старший научный сотрудник ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 3651-3813, ORCID ID: 0000-0001-7974-2450, Researcher ID: I-8028-2018.

Natalya V. Korotkova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with Course of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education; Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 3651-3813, ORCID ID: 0000-0001-7974-2450, Researcher ID: I-8028-2018.

***Мзхаванадзе Нина Джансуговна** – к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии; старший научный сотрудник ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

SPIN: 7757-8854, ORCID ID: 0000-0001-5437-11, Researcher ID: M-1732-2016.

Nina D. Mzhavanadze – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy; Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

SPIN: 7757-8854, ORCID ID: 0000-0001-5437-11, Researcher ID: M-1732-2016.

Деев Роман Владимирович – к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики; старший научный сотрудник ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 2957-1687, ORCID ID: 0000-0001-8389-3841, Researcher ID: L-1658-2015.

Roman V. Deev – MD, PhD, Deputy Head in the Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics; Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 2957-1687, ORCID ID: 0000-0001-8389-3841, Researcher ID: L-1658-2015.

Цитировать: Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Суров И.Ю., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Деев Р.В. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 450-465. doi:10.23888/HMJ201973450-465

To cite this article: Strelnikova EA, Trushkina PYu, Surov IYu, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Deev RV. Endothelium *in vivo* and *in vitro*. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450-65. doi:10.23888/HMJ201973450-465

Поступила / Received: 26.05.2019
Принята в печать / Accepted: 20.09.2019