

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА. Виноградов Е.С.

*Виноградов Евгений Сергеевич – студент,
факультет лечебное дело, кафедра биохимии,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
г. Санкт-Петербург*

Ключевые слова: атеросклероз, эндотелий, развитие, воспаление, тромбоциты, ЛПНП, цитокины, тумор-некротический фактор.

Как эндотелиальные клетки регулируют тонус кровеносных сосудов?

Эндотелиальные клетки играют решающую роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов за счет продукции различных биологически активных веществ. Продукция этих веществ эндотелиальными клетками является жизненно важным процессом, регулирующим физиологические функции сосудистого тонуса [1]. Эндотелий действует как селективный барьер для компонентов плазмы, включая богатые холестерином остатки липопротеинов, и поддерживает тонус сосудов, тем самым регулируя приток крови к различным органам и тканям организма [1; 2]. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, что является отличительной чертой сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и атеросклероз [2]. И наоборот, многие клинически используемые фармакотерапевтические средства противодействуют эндотелиальной дисфункции как часть их клинических преимуществ [2]. Эндотелиальные клетки могут влиять на нижележащие гладкомышечные клетки, регулируя тонус кровеносных сосудов посредством паракринного и эндокринного действия [3]. Высвобождение EDRF и EDHF из эндотелия может быть опосредовано как чувствительными к коклюшному токсину, так и нечувствительными G-белками [4]. Эндотелиальные клетки высвобождают мощные непростаноидные сосудорасширяющие вещества, которые опосредуют расслабление или сокращение артерий и вен у животных и человека. EDRF является наиболее хорошо охарактеризованным сосудорасширяющим веществом, высвобождаемым эндотелиальными клетками, которое, как полагают, представляет собой оксид азота (NO) [4]. Эндотелиальная клетка реагирует на физические и химические стимулы в кровотоке, чтобы регулировать гемостаз, вазомоторный тонус, иммунные и воспалительные реакции [3]. Таким образом, эндотелиальные клетки играют критическую роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов и поддержании сосудистого гомеостаза.

Какова роль эндотелиальных клеток в воспалительной реакции?

Эндотелиальные клетки являются ключевыми участниками воспалительной реакции, которая является фундаментальной стратегией врожденной иммунной системы для борьбы с патогенными угрозами [5]. Повреждение и дисфункция эндотелиальных клеток играют важную роль в развитии атеросклероза, который является хроническим воспалительным заболеванием. Активация эндотелиальных клеток инициирует воспалительную реакцию путем рекрутирования лейкоцитов в поврежденную ткань [5; 6]. Воспалительная активация эндотелиальных клеток является ключевым событием в инициации атеросклероза, поскольку изменения в поврежденном эндотелии могут вызывать локализацию клеточных элементов, которые управляют развитием этого заболевания [6; 7]. Воспаление эндотелиальных клеток приводит к увеличению поверхностной экспрессии молекул адгезии, таких как E-селектин, молекула сосудистой клеточной адгезии 1 (VCAM) и молекула межклеточной адгезии (ICAM) [6]. Биологические эффекты TNF- α на эндотелиальные клетки достигаются за счет активации сигнальных каскадов, которые запускают специфическую программу экспрессии генов, причем один из основных путей включает NF- κ B [5]. TNF- α вызывает сильную активацию эндотелия, что приводит к повышению проницаемости сосудов, что является отличительной чертой воспалительной реакции [5]. Воспалительные состояния приводят к подавлению соединительных белков и повышению проницаемости эндотелиальных клеток [6]. Активные формы кислорода (АФК) могут снижать экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и снижать доступность NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции [6]. Эндотелиальная дисфункция связана со значительным риском развития сердечно-сосудистых событий [6]. Воспаление эндотелия увеличивает проницаемость, нарушает тонус сосудов, способствует пролиферации клеток и, в конечном счете, вызывает гибель клеток, что приводит к развитию хронического воспалительного ответа или сосудистого заболевания [8].

Как эндотелиальные клетки участвуют в формировании атеросклеротических бляшек?

Формирование атеросклеротических бляшек является многофакторным процессом, первоначальным триггером которого является повреждение эндотелиальных клеток. Эндотелиальные клетки способствуют образованию атеросклеротических бляшек, секретируя цитокины и хемокины, стимулируя привлечение и адгезию лейкоцитов, продуцируя активные формы кислорода и способствуя окислительному стрессу, изменяя состав и функцию внеклеточного матрикса и снижая биодоступность оксида азота [6].

Поврежденные эндотелиальные клетки приводят к изменению проницаемости эндотелия и могут вызывать инфильтрацию и задержку модифицированных липопротеиновых частиц, таких как холестеринсодержащие липопротеины низкой плотности (ЛПНП), в интимном пространстве [7]. Считается, что отложение ЛПНП в стенке сосуда является одним из ранних повреждений, которые инициируют воспалительную реакцию [9]. Тромбоциты, прикрепленные к коллагену или эндотелиальным клеткам, могут служить мостиком, направляющим циркулирующие прогениторные и дендритные клетки к участкам нарушенной сосудистой сети [10]. Адгезия тромбоцитов к поврежденным или атеросклеротическим сосудам имеет решающее значение для инициации образования атеросклеротических поражений *in vivo* [10]. Тромбоциты играют роль в инициации образования атеросклеротических поражений, взаимодействуя с эндотелиальными клетками и лейкоцитами [10]. Области сосудистой сети, подверженные турбулентному потоку, очень восприимчивы к развитию атеросклеротических поражений, и в этих областях были обнаружены признаки повышенного апоптоза, что позволяет предположить, что апоптоз связан с инициацией заболевания [9]. Кроме того, считается, что апоптоз эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры сосудов (VSMC) играет роль в эрозии бляшки, последующем ее разрыве и образовании тромба [9]. Повреждение эндотелиальных клеток является критическим событием, которое может выступать в качестве начального триггера при сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз [9]. Эндотелиальные клетки играют множество важных ролей в инициации и прогрессировании атеросклероза, а молекулярные механизмы, которые регулируют судьбу и функции эндотелиальных клеток, имеют ключевое значение для разработки будущих методов лечения атеросклероза [6].

Список литературы

1. *Bernhard Hennig, Ching K. Chow*, Lipid peroxidation and endothelial cell injury: implications in atherosclerosis // *Free Radical Biology and Medicine*. 1988 Vol. 4, Issue 2, P. 99-106
2. *Suowen Xu, Iqra Ilyas, Peter J. Little, Hong Li, Danielle Kamato, Xueying Zheng, Sihui Luo, Zhuoming Li, Peiqing Liu, Jihong Han, Ian C. Harding, Eno E. Ebong, Scott J. Cameron, Alastair G. Stewart and Jianping Weng*, Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies // *Pharmacological Reviews*. 2021, № 73 (3), P. 924-967
3. *Bauer E Sumpio, J Timothy Riley, Alan Dardik* Cells in focus: endothelial cell // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2002, Vol. 34, Issue 12, P. 1508-1512,
4. *Vanhoutte P.M.* Endothelial dysfunction and atherosclerosis // *European Heart Journal*. 1997, Vol 18, P. 19-29
5. *Kempe Sybille, Kestler Hans, Lasar Andrea, Wirth Thomas* NF- κ B controls the global pro-inflammatory response in endothelial cells: evidence for the regulation of a pro-atherogenic program // *Nucleic Acids Research*. 2005, Vol.33, Issue 16, P. 5308-5319
6. *Mussbacher M., Schossleitner K., Kral-Pointner J.B. et al.* More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. // *Current Atherosclerosis Reports*. 2022, №24, P.483–492
7. *Edward M Boyle, Sean T Lille, Eric Allaire, Alexander W Clowes, Edward D Verrier* Endothelial Cell Injury in Cardiovascular Surgery: Atherosclerosis // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997, Vol. 63, Issue 3, P. 885-894
8. *Zhao-Jun Liu, Yurong Tan, Gary W. Beecham, David M. Seo, Runxia Tian, Yan Li, Roberto I. Vazquez-Padron, Margaret Pericak-Vance, Jeffery M. Vance, Pascal J. Goldschmidt-Clermont, Alan S. Livingstone, Omaidia C. Velazquez* Notch activation induces endothelial cell senescence and pro-inflammatory response: Implication of Notch signaling in atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2012, Vol. 225, Issue 2, P. 296-303
9. *Harry Ma, Tina M Calderon, John T Fallon, Joan W Berman* Hepatocyte growth factor is a survival factor for endothelial cells and is expressed in human atherosclerotic plaques // *Atherosclerosis*. 2002, Vol. 164, Issue 1, P. 79-87
10. *M. GAWAZ, K. STELLOS, H.F. LANGER*, Platelets modulate atherogenesis and progression of atherosclerotic plaques via interaction with progenitor and dendritic cells // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008, Vol. 6, Issue 2, P. 235-242