

Гетерогенность эндотелия в контексте различной сосудистой патологии (обзор литературы)

Фролов А.В., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбара, стр. 6

Аннотация

В аналитическом обзоре рассмотрены морфологические и функциональные аспекты гетерогенности эндотелия в зависимости от развития различной сосудистой патологии на примере атеросклероза (АС), тромбоза, артериальной гипертензии (АГ) и микроциркуляторной вазоспастической стенокардии. Среди универсальных механизмов дисфункции эндотелия (ДЭ) наиболее важными являются нарушение биосинтеза оксида азота (НО), дисрегуляция молекулярных механизмов механотрансдукции, эндотелиально-мезенхимальный переход, провоспалительная и протромботическая активация. Кроме того, сам процесс физиологического старения эндотелиальных клеток (ЭК) в виде повышения их проницаемости, ретенции липидов, адгезии и клеточной трансмиграции также имеет большое значение в патогенезе указанных заболеваний. С учетом современного состояния вопроса гетерогенности эндотелия кратко перечислены перспективные направления дальнейшего изучения его патофизиологии, включая разработки в области исследования транскриптома и протеома клеток атеропротективных кондиторов, используемых при коронарном шунтировании (КШ), молекулярно-клеточные аналогии между онкологией и АС.

Ключевые слова:	эндотелий; гетерогенность; атеросклероз; тромбоз; вазоспазм.
Финансирование:	исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбара), № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022 г.
Для цитирования:	Фролов А.В., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г. Гетерогенность эндотелия в контексте различной сосудистой патологии (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2025;40(4):28–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-28-36

Context-specific endothelial heterogeneity (literature review)

Frolov A.V., Shishkova D.K., Kutikhin A.G.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (RI for CICVD), 6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

The analytical review considers morphological and functional aspects of endothelial heterogeneity depending on various vascular pathologies using atherosclerosis, thrombosis, arterial hypertension and microcirculatory vasospastic angina as examples. Among the universal mechanisms of endothelial dysfunction, the most important are impaired nitric oxide biosynthesis, dysregulation of molecular mechanisms of mechanotransduction, endothelial-mesenchymal transition, proinflammatory and prothrombotic activation. Besides, the very process of physiological aging of endothelial cells in the form of increased permeability, lipid retention, adhesion and cellular transmigration is also of great importance in the pathogenesis of these diseases. Taking into account the current state of the issue of endothelial heterogeneity, promising areas for further study of its pathophysiology are briefly listed, including developments in the field of studying the transcriptome and proteome of cells of atheroprotective conduits used in coronary artery bypass grafting, and molecular-cellular analogies between oncopathology and atherosclerosis.

Keywords:	endothelium; heterogeneity; atherosclerosis; thrombosis; vasospasm.
Funding:	the study was performed within the fundamental research project No. 0419-2022-0002 "Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia" (Principal Investigator – Academician of the Russian Academy of Sciences O.L. Barbarash). Registration No. 122012000364-5 dated as of 20.01.2022.
For citation:	Frolov A.V., Shishkova D.K., Kutikhin A.G. Context-specific endothelial heterogeneity (literature review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):28–36. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-28-36

Введение

Несмотря на то, что эндотелий происходит из мезенхимы, морфологически идентичен однослоиному плоскому эпителию и представляет собой единую систему клеток, выстилающую кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца, его структурная и функциональная гетерогенность, которая проявляется в зависимости от принадлежности к сосудистому дереву, локализации, органа или патологического процесса, в настоящее время не вызывает сомнений [1]. Тем не менее, такое многообразие эндотелиальных клеток (ЭК) имеет достаточно ограниченный спектр универсальных механизмов дисфункции, среди которых наиболее важными являются нарушение биосинтеза оксида азота (NO), дисрегуляция молекулярных механизмов механотрансдукции, эндотелиально-мезенхимальный переход, провоспалительная и протромботическая активация, а также процесс физиологического старения ЭК, сопровождаемый вышеуперечисленными процессами. Патологическим последствием данных молекулярных изменений является повышение проницаемости эндотелия, приводящее к ретенции липидов в интиме, а также адгезии и трансмиграции моноцитов [2, 3].

В клинической практике нарушение функции эндотелия может манифестирувать в виде различной сосудистой патологии, однако примечательно, что она будет зависеть также и от его гетерогенности. Так, самой распространенной проблемой при повреждении эндотелия артерий крупного и среднего калибра является атеросклероз (АС), приводящий к ишемии того или иного органа, а также артериальная гипертензия (АГ). С другой стороны, изменение эндотелия вен вызывает иную глобальную проблему в виде их тромбоза, по своему патогенезу отличному от артериального. Вместе с тем АС практически никогда не поражает венозное русло, за исключением аутовенозных кондуктов после операции коронарного шунтирования (КШ), а также некоторых описанных случаев у пациентов с сахарным диабетом (СД) [4].

Еще одним примером может служить повреждение эндотелия мелких коронарных артерий (КА), которое не приводит к АС, а вызывает вазоспазм и нарушения микроциркуляции, что клинически также выражается в ишемии. Во всех этих и других случаях гетерогенность эндотелия предопределяет особенности развития заболеваний, поэтому его анализ и изучение в сравнительном аспекте предполагают расширение границ понимания не только

причинности и механизмов, но и путей ранней диагностики различной сосудистой патологии, а также оптимального выбора лечения. Именно это и явилось основой для написания настоящего аналитического обзора.

Гетерогенность артериальных и венозных эндотелиальных клеток

Известно, что ЭК поляризованы в двух осях кровеносного сосуда – люминально-аблюминальной, то есть оси, ведущей из его просвета вглубь стенки, и продольной, распространяющейся вдоль монослоя. Первая ось совпадает с апикально-базальной полярностью: апикальная поверхность плазматической мембранные выходит в просвет сосуда и контактирует с форменными элементами крови, а ее базальная поверхность обращена в толщу сосудистой стенки и лежит на базальной мемbrane. Вторая ось совпадает с плоской (планарной) клеточной полярностью, формирующей единый слой посредством межклеточных контактов. Типичная форма ЭК удлиненная и слегка вытянутая, она варьируется в зависимости от сосудистого бассейна или органа. Размер ЭК составляет 30–50 мкм в длину, 10–30 мкм в ширину, 0,1–10 мкм в толщину [5]. Сосудистая спецификация начинается еще в раннем периоде формирования кровеносного и лимфатического русла (васкулогенеза). В результате этого из клеток-предшественников *de novo* формируются первичные артерии, вены, сосуды микроциркуляции и лимфатические сосуды, эндотелий которых также приобретает определенные особенности и в последующем детерминирует клеточное разнообразие. В целом дифференцировка на артерии и вены является ключевым моментом, определяющим различный морфотип и функцию клеток. На сегодняшний день известно несколько механизмов или сигнальных путей, участвующих в указанном процессе: EphrinB2/EphB4, NOTCH, Hedgehog, VEGF, COUP-система [6]. Так, представители группы белков-эфринов-лигандов (ephrinA-B) и эфриновых рецепторов (Eph-A1-A10, Eph-B1-B6) в ходе своего взаимодействия формируют соединение лиганда – рецептор и определяют разделение эндотелия на артериальное или венозное направления. Важнейшим свойством ephrin-Eph соединений является их двунаправленное действие, когда между двумя расположенным рядом недифференцированными ЭК будущих сосудов происходит реципрокное взаимодействие лиганда ephrin-B2 и рецептора EphB4. В дальнейшем в клетке, где находился рецептор, осуществляется механизм прямого действия, и она преобразуется в венозную. В клетке с лигандом происходит механизм обратного действия, и тогда она становится артериальной. Отмечено, что лиганд ephrin-B2 в модели *in vivo* на мышах появляется несколько раньше (на 8,5-й день эмбриогенеза) и предпочтительно располагается на артериальном эндотелии, в то время как рецептор EphB4 располагается на венозном эндотелии к 9-му дню и сохраняет свою специфичность в отношении артериальной и венозной дифференцировки. Примечательно, что процесс васкулогенеза в большинстве случаев определяется в ходе эмбрионального развития, однако он может встречаться и в постнатальном периоде, например, при заживлении ран, а также в ходе неопластических процессов [6, 7].

В 1988 г. W.H. Wagner и соавт. одними из первых комплексно показали, что ЭК бычьей аорты отличаются от венозных по геометрическим характеристикам, темпам пролиферации и интенсивности биосинтеза белка [8]. К

настоящему времени морфологически установлено, что артериальные ЭК толще, они имеют удлиненную и эллипсоидную форму, в то время как венозные ЭК более короткие и широкие [9]. Количество межклеточных элементов в артериальном монослое выше, чем в венозном, а сами артериальные ЭК содержат больше гликогена, отличаются структурой шероховатой эндоплазматической сети (ответственной за белковый синтез), а также формой ядра, связанной с внутрисосудистой гемодинамикой [10–12]. Однако не менее, а то и более важное различие между клетками двух линий лежит в плоскости их функций.

Инициирующим фактором, позволяющим отличать ЭК артерий от ЭК вен, является избирательная экспрессия генов, которая приводит к образованию специфических белков. Для эндотелия артерий характерно присутствие таких молекул, как трансмембранный белок ephrin-B2, участвующий в васкулогенезе и дифференцировке сосудов; дельтаподобный лиганд 4 (DLL4), также принимающий участие в образовании сосудов, лимфоидной ткани и в процессах мио- и нейрогенеза; подобная рецептору активина киназа 1 (ALK1), играющая ключевую роль в формировании и ремоделировании сосудов; фактор 2 альфа, индуцируемый гипоксией (HIF2 α), регулирующий неоангиогенез и реакции на гипоксию в виде эритроцитоза и пролиферации легочного сосудистого русла; транскрипционные факторы сигнального пути Notch (HEY1, HEY2, HES1), участвующие в эндотелиальной дифференцировке и васкуляризации органов и тканей; нейропилин-1 (NRP1), являющийся корецептором к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF) и включенный в процессы ангиогенеза, рост аксонов, миграцию и прорастание клеток; децидуальный белок, индуцированный прогестероном (DEPP), имеющий важное значение для имплантации эмбриона и формирования плаценты. В то же время для ЭК вен характерны эритропоэтин-продуцирующий гепатоцеллюлярный рецептор (Eph-B4), участвующий в дифференцировке сосудов (в частности, в формировании вен); нейропилин-2 (NRP2), присутствующий также на эндотелии лимфатических сосудов; транскрипционный фактор COUP-TFII (NR2F2), играющий важную роль в развитии сердечно-сосудистой системы [1, 6].

Согласно M.G. Rojas и соавт., установлено 6 фенотипов ЭК плечевой артерии и кубитальных вен: 1) ACKR1+ (атипичный хемокиновый рецептор 1), определяемый в основном в просвете и венозных *vasa vasorum*; 2) SEMA3G+ (семафорин 3G) с артериолярными или капиллярными характеристиками; 3) ITLN1+ (интелектин 1), преобладающий в плечевых артериях; 4) EFEMP1+ (эпидермальный фактор роста, содержащий фибулин внеклеточный матричный белок 1), наблюдаемый в клапано-подобных клетках; 5) PROX1+ (просперо-гомеобоксный белок 1), детектируемый в лимфатических сосудах; 6) AIF1+ (фактор воспаления аллонтрансплантата 1), воспалительный подтип. Было также показано, что разные эндотелиальные фенотипы экспрессируют различные рецепторы адгезии лейкоцитов. Так, например, венозные ACKR1+ ЭК имеют повышенную регуляцию сосудистой (VCAM1) и межклеточной (ICAM1) молекул клеточной адгезии и E-селектина (SELE), в то время как артериальные ITLN1+ ЭК характеризуются более высокой экспрессией L-селектина (SELL), P-селектина (SELP) и невральной молекулы клеточной адгезии (NCAM-1). Артериальные ITLN1+ ЭК также имеют повышенную регуляцию компонентов каскада комплемента (C1R, C1S, CFH), генов

семейства серпинов (*SERPINE1*, *SERPING1*) и генов простагландин-синтазы (*PTGIS*, *PTGS1*, *PTGS2*). Для воспалительного фенотипа AIF1+ характерна значительная регуляция генов взаимодействия иммунных клеток, факторов свертывания, воспаления и онкогенеза (*CD44*, *MARCO*, *F13A1*, *C5AR1*) [13].

Помимо указанных факторов, позволяющих различать эндотелий артерий и вен, большое значение имеет биохимический состав двух типов клеток. В работе S. Aydin и соавт. на примере сравнения биохимического состава стенки артериальных и венозных кондуктов КШ было показано, что артериальная стенка содержит больше NO, простациклина (PGI2), холестерина, фосфолипидов, ДНК, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата, салусина-β, апелина-36, а венозная стенка имеет более высокое содержание дерматансульфата, коллагена и салусина-α [14]. На модели свиней G.H. Simmons и соавт. показали, что эндотелий артерий экспрессирует больше эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), белка теплового шока HSP-90, необходимого для аниогенеза; компонента комплекса NADPH-оксидазы-2 p67phox, участвующего в фагоцитозе; антиоксидантных супероксиддисмутаз SOD1, SOD2 и SOD3 в сравнении с венами [15].

Интересными представляются проведенные ранее немногочисленные сравнительные исследования бычьего эндотелия артерий и вен. В обзорном анализе M.R. Richardson и соавт. указывали на то, что белки PDZ и LIM-домена-1, участвующие в метаболизме различных компонентов мембранны и цитоскелета, более характерны для венозного эндотелия, а аннексин-2, ответственный за клеточный рост, более чем в 6 раз чаще определяется в артериальном эндотелии. Дыхательный фермент карбонгидраза-2, антиоксидантный фермент пероксиреодоксин-2 и группа белков ламина (A, B, C), поддерживающих каркасность ядерной оболочки, в 2 раза выше экспрессируются в венозных ЭК в сравнении с артериальными [16].

Атеросклероз и гетерогенность артериального эндотелия

Атеросклеротическое поражение артерий является наиболее распространенной и изучаемой проблемой как с точки зрения патофизиологии, так и клинической медицины. Существует две основные теории, определяющие развитие и прогрессирование АС – его распространение по типу “inside-out” (Ross R., 1993), а также “outside-in” (Haverich A., 2017) [17]. Первая теория представляет наиболее консервативную идею распространения АС и гласит, что процесс начинается с дисфункции эндотелия (ДЭ), приводит к липидной инфильтрации и воспалению и далее идет вглубь сосудистой стенки. Именно этот механизм выраженно связан с гетерогенностью ЭК в зависимости от их локализации.

В соответствии с некоторыми статистическими данными, атеросклеротическое поражение КА и сонных артерий определяется раньше, чем артерий нижних конечностей. Однако у взрослых пациентов сформированные атеросклеротические бляшки (АСБ), причем нередко кальцинированные, чаще встречаются в бедренных (76%), чем в КА (45%) или сонных (35%) артериях [18]. Интересно, что даже в пределах одной морфологической группы артерий, а также на различных уровнях одного и того же сосуда, восприимчивость к АС и его характер могут быть различны, что, возможно, также связано с разли-

чием самого эндотелия. В статье Y. Kayashima и соавт., где авторы ссылались на исследование, проведенное ранее на аутопсийном материале человека, отмечено, что абдоминальная аорта более склонна к АС, чем грудная. Другим примером послужили эксперименты на собаках, которым имплантировали проатерогенные сегменты абдоминальной аорты в грудную атерорезистентную позицию, и наоборот. В ходе проведенной работы оказалось, что пересаженные гомографты сохраняли свою исходную предрасположенность к АС. Таким образом, был сделан вывод, что не столько локализация, сколько артериальная ткань сама по себе (а именно ее морфофункциональные особенности) может детерминировать развитие и степень выраженности АС [19].

Безусловно, в развитии патологического процесса большое значение имеет такой гемодинамический фактор, как напряжение сдвига сосудистой стенки, определяющий атерорезистентные и проатерогенные участки эндотелия. Начальные атеросклеротические изменения обычно появляются в областях с низким напряжением сдвига, а далее в ходе прогрессирования и образования АСБ напряжение может быть даже высоким. В основе реакции ЭК на изменения напряжения сдвига лежат механизмы механотрансдукции [2]. Ранее на мышах с атерогенной диетой было показано, что атерогенез чаще инициируется в нелинейных и бифуркационных сегментах артериального дерева, где имеется более низкая степень напряжения сдвига; например, в аортальных синусах, восходящей аорте, малой и большой кривизне дуги аорты, брахиоцефальном стволе, сонных и подключичной артериях, грудной и абдоминальной аорте, почечных и подвздошных артериях [20].

В этой связи стоит также отметить, что далеко не все сосудистые бассейны склонны к атеросклеротическому поражению; можно говорить даже о существующей устойчивости к нему некоторых артерий. Так, внутренняя грудная артерия (ВГА) достаточно редко имеет признаки АС, который встречается в ней, по некоторым данным, в 3,1–4,2% случаев. Это обоснованно позволяет считать указанную артерию одним из лучших кондуктов для КШ, обладающим коронаропротективным действием, уменьшающим частоту клинических проявлений ишемической болезни сердца, а также увеличивающим выживаемость пациентов [3, 21].

Другим примером устойчивых к АС артерий являются интракраниальные артерии (например, артерии Виллизиева круга), которые поражаются АС в значительно более позднем возрасте, чем другие сосудистые бассейны, что может объясняться более плотными контактами между ЭК. Так, в аналитическом обзоре T.J. Sluiter и соавт. можно найти примеры исследований *in vivo* на кроликах, которые демонстрируют, что окисленные липопротеиды усиливают вазоконстрикцию сонных артерий и, как следствие, способны вызвать ДЭ. В то же время базилярная артерия, кровоснабжающая задние отделы головного мозга, может поражаться в меньшей степени [22]. Артерии верхних конечностей (в частности, подмышечная, плечевая, лучевая и локтевая), а также внутренняя подвздошная артерия, подключичная артерия и межреберные артерии также менее склонны к проявлениям АС [23]. Часть этих артерий предложены к применению в качестве кондуктов при выполнении КШ, а лучевая артерия, как и ВГА, обладает доказанным коронаропротективным эффектом, защищая от прогрессирования АС не только себя, но и

шунтируемые КА, то есть всю морфофункциональную систему кондукт-артерия. При этом было показано, что АС исходно встречается в ней несколько чаще, чем в ВГА, однако эти цифры не превышают 6% [3, 24].

Степень выраженности и склонности к АС может определяться и генетическими факторами, детерминирующими устойчивость эндотелиального слоя и связанными с его гетерогенностью. В исследовании P.A. Brown было показано, что дифференциальная экспрессия генов и их набор различаются в ЭК в зависимости от сосудистого бассейна [25]. Транскриптомные различия между коронарным или аортальным эндотелием, по сравнению с большеберцовым, в значительной степени касались генов, связанных с иммунитетом / воспалением, биологией клеточной мембранны, липидным метаболизмом и коагуляцией. При этом повышенная регуляция дифференциально экспрессируемых генов в основном наблюдалась для коронарно-большеберцовой и аортально-большеберцовой пар, в то время как для коронарно-аортальной пары были характерны более умеренные изменения. Это свидетельствовало о высокой схожести генной экспрессии эндотелия КА и аорты, а также о высокой степени предиктивности риска развития АС по одному из сосудистых бассейнов [25]. J. Aono и соавт. в ходе ангиоскопии грудной аорты установили, что прогрессирование АС в этом отделе ассоциировано с развитием и уязвимостью АСБ в коронарном русле [26]. Вместе с тем в работе S.A. Grotel и соавт. было продемонстрировано, что стимуляция γ-интерфероном (IFNy) в течение 24 ч культивируемых ЭК приводила к достаточно однородной реакции независимо от их происхождения и исходной гетерогенности. Так, высокая схожесть между ЭК аорты, сосудов головного мозга, печени, легких и других органов была отмечена в экспрессии таких связанных с выработкой IFNy белков, как STAT1, JAK2, IRF1 и CD74 [27]. Работы, которые касались бы защитных механизмов и поддержания эндотелиального гомеостаза при воздействии неблагоприятных внешних факторов, было проведено существенно меньше. Следует отметить исследование N.E. Boutagy и соавт., в котором было установлено, что эндотелиально-специфическая делеция фермента, ограничивающего скорость гидролиза триглицеридов, приводит к накоплению нейтральных липидов и уменьшению NO, способствуя развитию ДЭ [28].

Тромбоз и гетерогенность эндотелия

Известно, что внутрисосудистый тромбоз является универсальным патологическим состоянием, характерным как для артерий, так и для вен. В основе механизма тромбообразования лежит классическая триада Вирхова, включающая гиперкоагуляцию, замедление кровотока (стаз) и повреждение сосудистой стенки (в частности, эндотелия) [29]. В свою очередь, и характер самого тромба по составу, и гемодинамические процессы имеют определенные различия в артериях и венах. Артериальные тромбы преимущественно «белые» (за счет тромбоцитов) и состоят из фибринна (43%), тромбоцитов (31%), эритроцитов (17%), а также других сжатых клеточных форм (15%), микровезикул и лейкоцитов (5%) [30]. Венозные тромбы обычно «красные» (за счет фибринна) и включают фибрин (35%), тромбоциты (0,4%), эритроциты (63%), другие сжатые клеточные формы (57%), микровезикулы (1%) и лейкоциты (менее 1%) [30]. Важно отметить, что не только состав самого тромба отличается в артериях и ве-

нах, но и механизмы тромбообразования в разных типах сосудов также имеют свои различия. В случае с артериями этот процесс наиболее часто возникает при АС (хотя также может быть результатом воспаления, в том числе при системной аутоиммунной патологии) и характеризуется «модифицированной» триадой: протромботическим состоянием крови (активация тромбоцитов и vWF), турбулентным кровотоком и повреждением эндотелия. Причинами венозного тромбоза, как известно, могут являться длительная иммобилизация, хирургические вмешательства, онкологические заболевания, антифосфолипидный синдром, генетические аномалии и различные инфекции. При этом само тромбообразование осуществляется в результате классической триады, описанной выше [29].

Несмотря на определенные различия в механизмах формирования тромбов и их структуре, общей основой в обоих случаях является нарушение функции эндотелия, которое может возникать при состояниях, способных вызывать тромбообразование как в артериях, так и в венах одновременно (курение, метаболический синдром, ожирение, АГ и гиперлипидемия). В свою очередь, и артериальный, и венозный тромбоз имеет определенные особенности в силу значительной морфофункциональной гетерогенности ЭК и гемодинамических условий того и другого сосудистого бассейна. Как правило, для артериального тромбоза первоначально характерно нарушение целостности монослоя ввиду разрыва или эрозии покрышки АСБ. Последующее тромбообразование связано с секрецией протеин-дисульфид-изомераз (PDI, ERp5, ERp57) активированными и поврежденными ЭК, а также тромбоцитами [30]. В силу того, что в этой зоне артериальные ЭК теряют способность контролировать высвобождение NO и PGI2, увеличивается образование тканевого фактора (тромбопластина) и фибрина, нарушаются экспрессия ферментов CD39 и CD73, которые ответственны за торможение активации тромбоцитов, формируется тромб *in situ* [31]. При неокклюзирующей форме коронарной болезни сердца развитие инфаркта миокарда обусловлено изначально не разрывом покрышки АСБ, а снижением биосинтеза NO в структурно неповрежденных ЭК за счет воздействия на них факторов воспаления и окислительного стресса. Так, увеличение активных форм О2 (ROS) может способствовать трансформации NO в радикалы пероксинитрита, переключая eNOS с NO- на ROS-продуцирующий фермент. Это вызывает снижение вазодилатации и увеличивает активность вазоконстрикции за счет эндотелина (ET-1) через путь RhoA/Rho-киназы [32].

С другой стороны, венозный тромбоз наблюдается чаще именно без структурного повреждения эндотелия, поскольку АС не обнаруживается в этом типе сосудов. Исключением являются пациенты с СД и аутовенозными кондуктами при КШ, которые подвержены процессу артериализации в виде переключения контрактильного фенотипа гладкомышечных клеток меди на синтетический, усилению их пролиферации и миграции под воздействием таких факторов, как снижение NO, PGI2, гепарина сульфата, увеличение тромбоксана (TxA2), трансформирующего фактора роста (TGF-β), тромбоцитарных факторов роста (PDGFs), фактора фон Виллебранда (vWF), интерлейкина (IL1), уротензина (U2), последовательно приводящих к утолщению интимы и меди, а значит, и всем присущим для артерий изменениям [3, 4]. Основой ДЭ при венозном тромбозе является его протромботиче-

ская активация посредством воздействия на ЭК различных факторов (включая гипоксию и факторы воспаления), что приводит к снижению экспрессии антикоагулянтного белка тромбомодулина и повышению экспрессии тканевого фактора [33]. Кроме того, происходит продукция Р-селектина и Е-селектина на поверхности эндотелия, а также высвобождение фактора фон Виллебранда из тельца Вайбеля – Паладе [33]. Все это в условиях низкого напряжения сдвига приводит к формированию тромба. При этом важно отметить, что венозные тромбозы часто осложняются эмболией из-за высокой доступности регулятора фибринолиза – тканевого активатора плазминогена (tPA) в венах [34].

Гетерогенность эндотелия также оказывает существенное влияние на процессы тромбообразования в артериальной и венозной системах. Z. Laszik и соавт. показали, что тромбомодулин, ограничивающий и регулирующий свертываемость крови, имеет очень низкую экспрессию в ЭК микроциркуляторного русла головного мозга и синусоидальной системы печени по сравнению с более крупными сосудами большинства внутренних органов [35]. В первом случае это может объясняться поддержанием протромботического состояния, так как предполагается, что больший вред для головного мозга имеет именно внутричерепное кровоизлияние, а не образование внутрисосудистого тромба. Во втором случае, несмотря на изначально низкую экспрессию, количество тромбомодулина может значительно возрастать при остром повреждении печени, что связано также с его противовоспалительной и цитопротективной функцией. В исследовании O. Kawanami и соавт. продемонстрировали различные типы иммунореактивности эндотелия: 1) тромбомодулин-доминантный, наблюдаемый в микрососудистом русле; 2) vWF-доминантный в сосудах свыше 10 мм в диаметре (чаще в венах, чем в артериях); 3) мозаичный, встречаемый в бронхопульмональных анастомозах перибронхиальной области [36].

Вполне очевидно, что существует определенная корреляция между частотой возникновения осложненного течения АС в артериальном русле и развитием тромбоза вследствие того, что повреждение целостности АСБ увеличивает вероятность тромбообразования в соответствии с предложенной ранее концепцией «уязвимой бляшки» (Müller J. E., 1989), упоминаемой в обзорной статье A. van Veelen и соавт. [37]. По некоторым данным, бляшки в сонных артериях имеют толщину 5–6 мм, толщину покрышки 400 мкм, богатую липидами интиму, достаточно большое количество пенистых клеток, нередко внутрибляшечное кровоизлияние. Для КА характеры бляшки размером 3–4 мм, имеющие толщину покрышки 180 мкм, также богатую липидами интиму, некоторое количество пенистых клеток, частые эрозии и разрывы. Для бедренных артерий толщина АСБ может достигать 7–8 мм; они богаты коллагеном и часто фиброкальцинируются; в них редко встречаются пенистые клетки, поэтому они наиболее стабильны [18]. Известно, что высокая уязвимость АСБ коронарного бассейна по сравнению с другими наиболее часто проявляется в виде острого коронарного синдрома. Согласно некоторым данным, возникновение острых сосудистых событий в коронарном бассейне по причине разрыва покрышки АСБ и последующее образование тромба *in situ* встречаются в 60–75% случаев, а в каротидном и в бассейне артерий нижних конечностей – в 25 и 24% случаев соответственно [38–40].

Фундаментальным обоснованием указанной разницы может косвенно служить работа J.-T. Chi и соавт., которые провели около 2 400 000 измерений генной экспрессии в 53 различных ЭК, включая эндотелий крупных артерий. Авторы отметили, что некоторые из полученных различий между клеточными линиями могли быть связаны с особенностями в механических и структурных характеристиках, с калибром сосудов и физиологической ролью различных ЭК в коагуляции и гемодинамике [41]. Безусловно, повреждение бляшек КА зависит не только от состояния эндотелия. Вместе с тем именно ЭК являются одним из главных модуляторов прогрессирования АС. Свойства, связанные с локализацией ЭК, могут указывать на большую или меньшую склонность сосудов к этому процессу, то есть к осложнениям в виде разрыва или эрозии АСБ, возникновению артериального тромбоза, катастрофический каскад которых начинается главным образом с ДЭ [2, 42].

Вазоспазм и гетерогенность артериального эндотелия

Еще одним состоянием, которое может быть также сопряжено с гетерогенностью ЭК, является вазоспазм, включая его проявление на микроциркуляторном уровне. Из клинической практики можно привести по меньшей мере два примера, которые наглядно демонстрируют связь между разнообразием ЭК и вазоспазмом: АГ и микроциркуляторная вазоспастическая стенокардия, описываемая ранее как кардиальный синдром X (Kemp H., 1973). Известно, что сосудистые изменения, являющиеся результатом связанной с нарушением биосинтеза NO и провоспалительной активацией ДЭ, приводят к развитию АГ. В аналитическом обзоре R.M. Lee и соавт. подробно описали возможные структурные и функциональные изменения стенки различных сосудов, связанные с АГ. Учитывая механизм вазоконстрикции / вазодилатации, опосредованный ЭК за счет регуляции работы К+-каналов, авторы указали, что в экспериментах на крысах *in vivo* при развитии у них АГ обнаруживаются определенные гистологические различия между различными сосудами (кремастерная, каудальная, мезентериальная и подкожная артерии) вследствие изменения количества слоев сосудистых гладкомышечных клеток и изменения миоэндотелиальных щелевидных соединений [43].

В этом контексте важным вопросом является взаимодействие между ЭК и клетками мышечной оболочки сосудов. В настоящее время известно большое количество факторов и веществ, которые используют эндотелий для паракринной коммуникации с гладкомышечными клетками (приведенные ранее NO и PGI2, ангиотензин II, эндотелин, фактор роста тромбоцитов, сфингозин-1-фосфат, микровезикулы с молекулами миРНК-143 и -145 и др.). Предполагается, что гетерогенность ЭК может определять и различия в паракринной коммуникации.

Например, при исследовании эндотелина, важнейшего вазоконстриктора, влияющего на процесс сокращения гладкомышечных клеток, E. Thorin и соавт. в своей работе показали, что у кроликов его концентрация в средней мозговой артерии в 300 раз превышала таковую в аорте. В этой же статье можно найти ссылки на других исследователей, которые продемонстрировали его более активное выделение в крупных артериях по сравнению с мелкими – коронарными у свиней, а также различия в его продукции в ЭК легочной артерии, аорты и эндокарда [44]. Все

это может указывать на значимую функциональную гетерогенность эндотелия как в норме, так и при патологии, а в случае с АГ позволяет предполагать постановку вопроса о точном месте расположения его наиболее уязвимых участков, приводящих к изменению сосудистого тонуса.

Микроциркуляторная вазоспастическая стенокардия, входящая в более широкое собирательное понятие ишемии без обструкции КА (INOCA — *ischemia with nonobstructive coronary arteries*), наряду с такими состояниями, как эпикардиальная вазоспастическая стенокардия (Prinzmetal M., 1959) и коронарная микроваскулярная болезнь, вследствие структурных и функциональных изменений сосудистой стенки представляется в некотором смысле «серой зоной» в современной кардио- и ангиологии [45]. Вместе с тем существуют довольно четко сформулированные определения и идентифицированные механизмы развития этого вида ишемической болезни сердца [45]. В соответствии с представлениями о патофизиологии микроциркуляторной стенокардии, которая может наблюдаться наряду и параллельно с классической обструктивной коронарной болезнью по причине АС у одного и того же пациента и чаще отмечается у женщин, в ее основе лежит ДЭ на уровне микрососудов. Как и в случае с первичной или эссенциальной АГ, ДЭ коронарного микросудистого русла (в частности, артериол), заключается, главным образом, в нарушении биосинтеза NO, провоспалительной активации, патологической механотрансдукции и повреждении эндотелиального монослоя, что в совокупности приводит к изменению баланса между эндотелий-зависимой вазоконстрикцией и вазодилатацией. В результате этого происходит снижение резерва коронарного кровотока, увеличивается сосудистая резистентность, манифестирует стенокардия. Кроме этого, у пациентов с такой формой ишемической болезни сердца, в основе которой лежит ДЭ на микроциркуляторном уровне, может развиваться даже особый вариант инфаркта миокарда без обструкции КА (MINOCA — *myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease*) [32].

Надо отметить, что микросудистая ДЭ наблюдается не только в коронарном русле, но встречается повсеместно, потенцирует реализацию универсального механизма сужения сосудов, что послужило поводом к развитию даже единой концепции, объясняющей системную дисфункцию ЭК и связанных с ней различных заболеваний [46]. Несмотря на это, вполне очевидно, что в зависимости от локализации, а значит, и гемодинамических, морфологических и функциональных условий, такая дисфункция будет иметь свои особенности в силу гетерогенности самого эндотелия. В работе С.Р. Bradley и соавт. было сделано предположение о существовании патофизиологической оси «сердце — мозг», объясняющей взаимное влияние артериопатии одного органа на другой за счет существования определенной обойдной нейрогормональной сети. Вместе с тем для КА свойственны как структурные, так и функциональные изменения в результате АГ, СД, почечной недостаточности, гипертрофии миокарда и вазоспастической стенокардии. Для микроциркуляторного русла головного мозга в большей степени характерны структурные изменения (артериосклероз, амилоидоз, коллагеноз), которые развиваются в более поздние сроки жизни [46]. Функциональная гетерогенность эндотелия на уровне двух разных бассейнов представлена еще в одном исследовании, проведенном

А. Jekell и соавт. Авторы продемонстрировали, что микрососуды коронарного бассейна и кожи не взаимосвязаны единой вегетативной реакцией, и вазоспазм в них может отличаться из-за различий их ЭК [47].

Некоторые перспективы изучения патофизиологии и гетерогенности эндотелия в контексте разработки методов диагностики и лечения

Исходя из приведенных выше примеров, можно выделить несколько, на наш взгляд, важных направлений, которые могли бы существенно усилить научно-практический поиск в оптимизации диагностических и лечебных подходов при ведении пациентов с различной сосудистой патологией.

В частности, понимая, что благодаря особой устойчивости, не весь эндотелий склонен к развитию АС, потому важно использовать указанное свойство его гетерогенности и экстраполировать на другие сосудистые бассейны. Так, частично расшифрованные ранее механизмы устойчивости морфофункциональной системы кондукт-arterия с применением аутоартериальных кондуктов при КШ, как и сама предложенная концепция (Фролов А.В., 2023), заключающаяся в раскрытии функционирования такой системы, а также высокого кардио- и коронаропротективного потенциалов ВГА, могут быть транслированы на эндотелий аутовенозных кондуктов, искусственно созданных граffтов и коронарные стенты новейшего поколения, а также в целом на коронарное, экстракраниальное, периферическое и прочее артериальное русло [3]. Схожее направление исследований было инициировано международной группой ученых, которые опирались на данные, обобщенные S. Kraler и соавт. в известной статье, посвященной устойчивости ВГА к АС [21]. В настоящее время исследователи осуществляют реализацию крупного проекта “The Athero-Resilience Project: Systems Approaches for the Discovery of Atheroprotective Targets” по изучению транскриптома и протеома клеток ВГА, КА, лучевой артерии и большой подкожной вены, проведению биоинформационического анализа для понимания того, какие факторы защищают сосуды от АС, а также для дальнейшего внедрения полученной фундаментальной платформы в терапевтические стратегии по диагностике и лечению АС [48]. Становится понятным, почему ЭК именно ВГА, да и других артерий (лучевой артерии, желудочно-сальниковой, нижней надчревной), используемых в качестве кондуктов для КШ, продемонстрировавшие отличные результаты в плане своей отдаленной компетентности и значительно увеличивающие продолжительность жизни пациентов, так ценные с позиции их изучения [3, 21, 24, 49]. В этом контексте, по всей вероятности, также возможно проведение аналогичных научных и практических изысканий через призму физиологии и патофизиологии эндотелия по вопросу того, почему один венозный бассейн более склонен к тромбозу, а другой нет.

С другой стороны, исследование самой гетерогенности ЭК может демонстрировать много общего между различными фенотипами эндотелия с учетом его органной принадлежности. Указанное выше позволяет моделировать трансортные нейрогормональные сети для определения рисков развития сосудистых катастроф по одному из артериальных бассейнов, в котором уже имеет место ДЭ [46].

Наконец, еще одним направлением выступает фундаментальное обоснование механизмов онкологоло-

гии и заболеваний сосудистой системы, значительная часть которых может быть связана с эндотелием и его дисфункцией. Так, G. Gallucci и соавт. продемонстрировали большое количество общих точек соприкосновения между развитием АС и рака: 1) воспаление как феномен иммунной дисрегуляции и старения клеток, связанных с повышенными уровнями С-реактивного белка и IL6, а также подавлением рецептора ST2; 2) клеточная пролиферация – митогенная функция, маркером которой является галектин-3; 3) устойчивость к гибели клеток, связанная с реакцией на стресс и апоптозом (биомаркер – фактор дифференциации роста GDF15); 4) нейрогормональный стресс, приводящий к выработке натрийуретических пептидов и диуретических гормонов; 5) процессangiогенеза; 6) геномная нестабильность по типу CHIP (Clonal hematopoiesis of indeterminate potential) [50] и др.

Гетерогенность эндотелия и вопросы, касающиеся участия ЭК в сосудистой патологии различной локализации и сходных по механизмам и факторам риска состояниях и процессах, не ограничиваются приведенными выше примерами. В стороне остались СД, системные заболевания, воздействие внешних факторов, например, ионизирующей радиации, и многие другие. Вместе с тем сохраняется абсолютная уверенность в том, что последующее изучение этого феномена жизненно необходимо, поскольку предполагает нахождение ответов на многие, в том числе междисциплинарные вопросы, способные изменить или существенно дополнить парадигму современной сердечно-сосудистой медицины.

Литература / References

1. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):88–102. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishchev N.N. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial'naya Gipertenzija (Arterial Hypertension)*. 2017;23(2):88–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102>
2. Кутухин А.Г., Шишкова Д.К., Великанова Е.А., Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Маркова В.Е. Патофизиологические подходы к изучению дисфункции эндотелия и методологические аспекты определения ее критерии в контексте моделирования гистогематического барьера. *Рос. физиолог. журн. им. И.М. Сеченова*. 2022;108(5):594–625. <https://doi.org/10.31857/S0869813922050077>
Kutukhina A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitksy M.Yu., Sinitksaya A.V., Markova V.E. Perspectives talking about endothelial dysfunction in the context of modeling a blood–brain barrier. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2022;108(5):594–625. <https://doi.org/10.31857/S0869813922050077>
3. Фролов А.В. Морфофункциональная система кондукт-артерия: клинико-патофизиологическая концепция как основа эффективности аутоартериального коронарного шунтирования: дисс. ... док. мед. наук. Кемерово, 2023: 388.
Frolov A.V. Morfofunkcional'naya sistema konduit-arteriya: kliniko-patofiziologicheskaya koncepciya kak osnova effektivnosti autoarterial'nogo koronarnogo shuntirovaniya: diss. ... dok. med. nauk. Kemerovo, 2023: 388.
4. Tüysüz M. E., Leyla Bahar L. Role of urotensin-II in saphenous vein graft disease. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020;35(5):675–682. <https://doi.org/10.2147/1678-9741-2019-0470>
5. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.-P., Jung F. Vascular endothelial cell biology: An update. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
6. Wolfa K., Hua H., Isajia T., Dardik A. Molecular identity of arteries, veins and lymphatics. *J. Vasc. Surg.* 2019;69(1):253–262. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.06.195>
7. Ratajska A., Jankowska-Steifer E., Czarnowska E., Olkowski R., Gula G., Niderla-Bielinska J. et al. Vasculogenesis and its cellular therapeutic applications. *Cells Tissues Organs*. 2017;203(3):141–152. <https://doi.org/10.1159/000448551>
8. Wagner W.H., Henderson R.M., Hicks H.E., Banes A.J., Johnson G. Differences in morphology, growth rate, and protein synthesis between cultured arterial and venous endothelial cells. *J. Vasc. Surg.* 1988;8:509–519
9. Lau S., Gossen M., Lendlein A., Jung F. Venous and arterial endothelial cells from human umbilical cords: Potential cell sources for cardiovascular research. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:978. <https://doi.org/10.3390/ijms22020978>
10. Simionescu M., Simionescu N., Palade G.E. Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium. *Arteries and veins. J. Cell. Biol.* 1976;68(3):705–723. <https://doi.org/10.1083/jcb.68.3.705>
11. Parry E.W., Abramovich D.R. The ultrastructure of human umbilical vessel endothelium from early pregnancy to full term. *J. Anat.* 1972;111(Pt_1):29–42.
12. Yang H., Yu P. K., Cringle S.J., Sun X., Yu D.-Y. Microvascular network and its endothelial cells in the human iris. *Current Eye Research*. 2018;43(1):67–76. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1379544>
13. Rojas M.G., Pereira-Simon S., Zigmund Z.M., Varona Santos J., Perla M., Santos Falcon N. et al. Single-cell analyses offer insights into the different remodeling programs of arteries and veins. *Cells*. 2024;13:793. <https://doi.org/10.3390/cells13100793>
14. Aydin S., Aydin S., Nesimi Eren M., Sahin I., Yilmaz M., Kalayci M., Gungor O. The cardiovascular system and the biochemistry of grafts used in heart surgery. *Springerplus*. 2013;16;2(1):612. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-612>
15. Simmons G.H., Padilla J., Laughlin M.H. Heterogeneity of endothelial cell phenotype within and amongst conduit vessels of the swine vasculature. *Exp. Physiol.* 2012;97(9):1074–1082. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.064006>
16. Richardson M.R., Lai X., Witzmann F.A., Yoder M.C. Venous and arterial endothelial proteomics: mining for markers and mechanisms of endothelial diversity. *Expert Rev. Proteomics*. 2010;7(6):823–831. <https://doi.org/10.1586/epr.10.92>
17. Gierig M., Tragoudas A., Haverich A., Wriggers P. Mechano-chemical model of atherosclerosis formation based on the outside-in theory. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2024;23(2):539–552. <https://doi.org/10.1007/s10237-023-01790-7>
18. Jovin D.G., Sumpio B.E., Greif D.M. Manifestations of human atherosclerosis across vascular beds. *JVS-Vascular Insights*. 2024;2:100089 <https://doi.org/10.1016/j.jvsi.2024.100089>
19. Kayashima Y., Maeda-Smithies N. Atherosclerosis in different vascular locations unbiasedly approached with mouse genetics. *Genes*. 2020;11:1427. <https://doi.org/10.3390/genes11121427>
20. VanderLaan P.A., Reardon C.A., Getz G.S. Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24(1):12–22. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000105054.43931.fo>
21. Kraler S., Libby P., Evans P.C., Akhmedov A., Schmidly M.O., Reinehr M. et al. Resilience of the internal mammary artery to atherogenesis: shifting from risk to resistance to address unmet needs. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(8):2237–2251. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316256>
22. Sluiter T.J., van Buul J.D., Huvveneers S., Quax P.H.A., de Vries M.R. Endothelial barrier function and leukocyte transmigration in atherosclerosis. *Biomedicines*. 2021;24:9(4):328. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040328>
23. Yamaguchi T., Morino K. Perivascular mechanical environment: A narrative review of the role of externally applied mechanical force in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;19(9):944356. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.944356>
24. Nappi F., Bellomo F., Nappi P., Chello C., Iervolino A., Chello M. et al. The use of radial artery for CABG: An update. *Biomed. Res. Int.* 2021;7:5528006. <https://doi.org/10.1155/2021/5528006>
25. Brown P.A. Genes differentially expressed across major arteries are enriched in endothelial dysfunction-related gene sets: Implications for relative inter-artery atherosclerosis risk. *Bioinform. Biol. Insights*. 2024;16(18):11779322241251563. <https://doi.org/10.1177/11779322241251566>
26. Aono J., Ikeda S., Katsumata Y., Higashi H., Ohshima K., Ishibashi K. et al. Correlation between plaque vulnerability of aorta and coronary artery: an evaluation of plaque activity by direct visualization with angiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;31(6):1107–1114. <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0669-z>
27. Grotens S.A., Smit E.R., van den Biggelaar M., Hoogendoijk A.J. The proteomic landscape of in vitro cultured endothelial cells across vascular beds. *Commun. Biol.* 2024;7(1):989. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06649-w>
28. Boutagy N.E., Gamez-Mendez A., Fowler J.W., Zhang H.,

- Chabe B.K., Esplugues E. et al. Dynamic metabolism of endothelial triglycerides protects against atherosclerosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2024;134(4):e170453. <https://doi.org/10.1172/JCI170453>
29. Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022;21(1):78–86. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86>
- Vlasov T.D., Yashin S.M. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022;21(1):78–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86>
30. Chernysh I.N., Nagaswami C., Kosolapova S., Peshkova A.D., Cuker A., Cines D.B. et al. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci. Rep.* 2020;10(1):5112. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59526-x>
31. Koupenova M., Kehrel B.E., Corkrey H.A., Freedman J.E. Thrombosis and platelets: an update. *Eur. Heart J.* 2017;38(11):785–791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw550>
32. Severino P., D'Amato A., Prosperi S., Myftari V., Colombo L., Tomarelli E. et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Focus on coronary microvascular dysfunction and genetic susceptibility. *J. Clin. Med.* 2023;12(10):3586. <https://doi.org/10.3390/jcm12103586>
33. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J. Clin. Invest.* 2012;122(7):2331–2336. <https://doi.org/10.1172/JCI60229>
34. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
35. Laszik Z., Mitro A., Taylor F.B. Jr., Ferrell G., Esmon C.T. Human protein C receptor is present primarily on endothelium of large blood vessels: implications for the control of the protein C pathway. *Circulation*. 1997;96(10):3633–3640. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3633>
36. Kawanami O., Jin E., Ghazizadeh M., Fujiwara M., Jiang L., Nagashima M. et al. Heterogeneous distribution of thrombomodulin and von Willebrand factor in endothelial cells in the human pulmonary microvessels. *J. Nippon. Med. Sch.* 2000;67(2):118–125. <https://doi.org/10.1272/jnms.67.118>
37. van Veelen A., van der Sangen N.M.R., Henriques J.P.S., Claessen B.E.P.M. Identification and treatment of the vulnerable coronary plaque. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022;23(1):39. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2301039>
38. Ambrose J.A., Bhullar A.S. Inflammation and thrombosis in coronary atherosclerosis: Pathophysiologic mechanisms and clinical correlations. *EMJ*. 2019;4(1):71–78. <https://doi.org/10.33590/emi/10314648>
39. Cheng Y., Wu A., Ying M., Chen X. The updated roles of new ultrasound imaging techniques in assessing carotid vulnerable plaques. *WFUMB Ultrasound Open*. 2023;1:100023. <https://doi.org/10.1016/j.wfumbo.2023.100023>
40. Olinic D.M., Stanek A., Tătaru D.A., Homorodean C., Olinic M. Acute limb ischemia: An update on diagnosis and management. *J. Clin. Med.* 2019;8(8):1215. <https://doi.org/10.3390/jcm8081215>
41. Chi J.-T., Chang H.Y., Haraldsen G., Jahnsen F.L., Troyanskaya O.G., Chang D.S. et al. Endothelial cell diversity revealed by global expression profiling. *PNAS*. 2003;100(19):10623–10628. <https://doi.org/10.1073/pnas.1434429100>
42. Kong P., Cui Z.Y., Huang X.F., Zhang D.D., Guo R.J., Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct. Target Ther.* 2022;7(1):131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
43. Lee R.M., Dickhout J.G., Sandoval S.L. Vascular structural and functional changes: their association with causality in hypertension: models, remodeling and relevance. *Hypertens. Res.* 2017;40(4):311–323. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.145>
44. Thorin E., Shreeve S.M. Heterogeneity of vascular endothelial cells in normal and disease states. *Pharmacol. Ther.* 1998;78(3):155–166. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(98\)00005-9](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(98)00005-9)
45. Hwang D., Park S.H., Koo B.K. Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: Concept, assessment, and management. *JACC Asia*. 2023;3(2):169–184. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.01.004>
46. Bradley C.P., Berry C. Microvascular arterial disease of the brain and the heart: a shared pathogenesis. *QJM*. 2023;116(10):829–834. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad158>
47. Jekell A., Kalani M., Kahan T. The interrelation of endothelial function and microvascular reactivity in different vascular beds, and risk assessment in hypertension: results from the Doxazosin-ramipril study. *Heart Vessels*. 2019;34(3):484–495. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1265-7>
48. The Athero-Resilience Project: Systems Approaches for the Discovery of Atheroprotective Targets. Universität Zürich: электронный ресурс. URL: <https://www.cmc.uzh.ch/en/atheroresilience.html> (12.03.2025).
49. Sabik J.F. 3rd, Mehaffey J.H., Badhwar V., Ruel M., Myers P.O., Sander S. et al. Multiarterial vs single-arterial coronary surgery: 10-year follow-up of 1 million patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2024;117(4):780–788. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2024.01.008>
50. Gallucci G., Turazza F.M., Inno A., Canale M.L., Silvestris N., Fari R. et al. Atherosclerosis and the bidirectional relationship between cancer and cardiovascular disease: From bench to bedside-part 1. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(8):4232. <https://doi.org/10.3390/ijms25084232>

Информация о вкладе авторов

Фролов А.В. – разработка концепции, сбор и анализ литературы; написание и редактирование текста; Шишкова Д.К. – анализ литературы; Кутихин А.Г. – разработка концепции, редактирование текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Фролов Алексей Витальевич, д-р мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник, лаборатория рентгеновско-ультразвуковой и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, отдел хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: kjerne@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1746-8895>.

Шишкова Дарья Кирилловна, канд. биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: shishkovadk@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1518-3888>.

Кутихин Антон Геннадьевич, д-р мед. наук, заведующий отделом экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: antonkutikhin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8679-4857>.

Поступила 24.10.2024;
рецензия получена 20.12.2024;
принята к публикации 21.02.2025.

Information on author contributions

Frolov A.V. – concept development, data collection and analysis, text writing and editing; Shishkova D.K. – data analysis; Kutikhin A.G. – concept development, text editing.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Alexey V. Frolov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Senior Research Scientist, Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, RI for CICVD, Kemerovo, Russia, e-mail: kjerne@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1746-8895>.

Darya K. Shishkova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, RI for CICVD, Kemerovo, Russia, e-mail: shishkovadk@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1518-3888>.

Anton G. Kutikhin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Experimental Medicine, RI for CICVD, Kemerovo, Russia, e-mail: antonkutikhin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8679-4857>.

Received 24.10.2024;
review received 20.12.2024;
accepted for publication 21.02.2025.