

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15

Т. И. ВЛАСОВА¹, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ², Т. Д. ВЛАСОВ²

Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия
430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

E-mail: tvlasov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.04.22 г.; принята к печати 21.05.22 г.

Резюме

В обзоре рассмотрены следующие проблемы: механизмы формирования физиологического и патологического фенотипов эндотелия, участие эндотелия в гематоваскулярном гомеостазе, иммунных процессах, воспалении, системной воспалительной реакции. Обсуждается вопрос об обратимости эндотелиальной дисфункции, участии в гематоваскулярном гомеостазе, иммунных процессах воспаления, системной воспалительной реакции и т. д. Анализируется обоснованность широкого использования термина «эндотелиит» при описании дисфункции эндотелия при различных заболеваниях, в том числе при COVID-19. Современные данные дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция – это своеобразное патологическое состояние, которое имеет как общие черты при многих заболеваниях, так и некоторые особенности в зависимости от доминирования того или иного фенотипа (при сепсисе, гиповолемическом шоке и т. д.). Обосновывается положение о дисфункции эндотелия как одном из универсальных механизмов эндогенизации и генерализации патологического процесса. Разработка методов целенаправленного влияния на фенотип и механизмы ремоделирования эндотелия – перспективное направление научных исследований.

Ключевые слова: эндотелий, фенотипы эндотелия, дисфункция эндотелия, эндотелиит

Для цитирования: Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):4–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15

Т. И. VLASOVA¹, N. N. PETRISHCHEV², T. D. VLASOV²

Endothelial dysfunction as the typical pathological state

¹ N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

68, Bol'shevistskaya str., Saransk, Russia, 430000

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: tvlasov@yandex.ru

Received 06.04.22; accepted 21.05.22

Summary

The problems considered in the review are: mechanisms of formation of physiological and pathological endothelium phenotypes, endothelium involvement in hematovascular homeostasis, immune processes, inflammation, systemic inflammatory response. The reversibility of endothelial dysfunction, participation in hematovascular homeostasis, immune processes, inflammation, systemic inflammatory reaction, etc. are discussed. The validity conventional term «endotheliitis» for endothelial dysfunction in various diseases, including COVID-19 is analysed. We accept that endothelial dysfunction is a kind of pathological condition having both common features in many diseases and some features depending on the dominance of a particular phenotype (in sepsis, hypovolemic shock, etc.). The concept of endothelial dysfunction as the universal mechanism of endogenization and generalization of pathological process is proved. The development of methods affected on the phenotype and mechanisms of endothelial remodeling is a promising area of scientific research.

Keywords: endothelium, endothelial phenotypes, endothelial dysfunction, endotheliitis

For citation: Vlasova T. I., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(2):4–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

Введение

Эволюция нашего понимания жизненно важных функций сосудистого эндотелия и различных проявлений его дисфункции в контексте развития большого числа заболеваний, основой патогенеза которых является как непосредственное повреждение анатомических структур сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и т. д.), так и опосредованное острое и хроническое нарушение микроциркуляции, формирует осознание фундаментальной роли клеток внутренней выстилки сосудов в физиологии и патологии.

Сосудистый эндотелий представляет собой клеточный монослой, покрывающий внутренние стенки артерий, капилляров и вен и вместе с базальной пластинкой составляющий интиму сосудов, образуя гемосовместимую поверхность, оцениваемую в 3000–6000 м² в организме человека, включающую в себя от 1 до 6·10¹³ клеток [1].

С момента первого описания в 1865 г. и до начала 1970-х гг. эндотелий был охарактеризован как обширная, избирательно проницаемая поверхность, разделяющая сосудистые и интерстициальные компартменты тела и служащая в качестве барьера, регулирующего транспорт жидкости и макромолекул через сложную систему трансцеллюлярных везикул и межклеточных комплексов [2–6].

Активное изучение морфологии и физиологии сосудистой системы выявило неоднородность клеточной структуры эндотелия в зависимости от топографии и функциональных особенностей (различия в проницаемости сосудов от чрезвычайно низкой – гематоэнцефалический барьер – до высокой – клубочки почек, синусоидальные сосуды селезенки, печени, костного мозга) [7, 8]. Гетерогенность ЭК способствует их морфологическому и физиологическому разнообразию по всему сосудистому дереву [9].

Данные исследования продемонстрировали несостоятельность научного восприятия эндотелия как простого инертного барьера, отделяющего клетки крови от окружающей ткани.

Важным концептуальным достижением в области сосудистой клеточной биологии стала демонстрация того, что эндотелиальная выстилка является источником различных биологически активных веществ, которые могут влиять на поведение других типов клеток в стенке сосуда (перициты, гладкие мышцы) и в циркулирующей крови (тромбоциты и лейкоциты).

Исследования классической биохимии и фармакологии, а также разработка надежных методов культивирования эндотелиальных клеток *in vitro* расширили представления о метаболических функциях эндотелия, включая биосинтез и деградацию вазоактивных медиаторов и активных форм кислорода, различных факторов роста, цитокинов и гормоноподобных веществ, транспорт и метаболизм липопротеинов, участие в ремоделировании компонентов внеклеточного матрикса [10–16].

Последние десятилетия функции ЭК активно изучаются с позиций иммунологии сосудистого гомеостаза. Известно, что иммунные функции присущи не только гемопоэтическим клеткам; многие

другие типы клеток могут демонстрировать базовые механизмы защиты от патогенов, в том числе и эндотелиальные. ЭК способны участвовать в иммунном ответе через эпигеномные механизмы, поэтому могут быстро реагировать на иммунологические вызовы. Т. Krausgruber et al. [17] выявили сложную активность и регуляцию иммунных генов в структурных клетках, которую авторы предложили назвать «структурным иммунитетом». Наблюдаемые паттерны являются строго органоспецифичными и, по-видимому, модулируют обширные взаимодействия между структурными клетками и гемопоэтическими иммунными клетками [17, 18].

Реализация большого количества функций и эффективный контроль гомеостаза системы кровообращения базируется на гетерогенности ЭК. Важные фенотипические и физиологические различия между ЭК в разных частях артериального дерева, а также между артериями и венами оптимально поддерживают их заданные функции в этих сосудистых областях [1].

Высокая степень функциональной и фенотипической пластичности ЭК контролируется как их перичеллюлярным микроокружением, так и гемодинамическими характеристиками потока в конкретном регионе [19–22].

В частности, синтез NO может стимулировать рецептор-зависимыми агонистами (ацетилхолин, брадикинин), рецептор-независимыми агонистами (кальциевые ионофоры), а также колебаниями кровотока [23–24]. При увеличении напряжения сдвига выделение NO увеличивается за счет быстрой активации eNOS с усилением экспрессии гена eNOS при активации транскрипции промотора eNOS [25].

Особый интерес вызывает способность ЭК преобразовывать механические стимулы во внутриклеточные сигналы, влияющие на клеточные функции, например, на пролиферацию, апоптоз, миграцию, проницаемость и ремоделирование [26]. Исследования механизмов механотрансдукции напряжения сдвига и циклической деформации показали, что несколько важных, с физиологической точки зрения, генов активируются при ненарушенном ламинарном потоке, в отличие от ситуации с низкоскоростным потоком. К ним относятся гены ЦОГ-2 (индуцируемая изоформа циклооксигеназы), eNOS и марганецзависимой супероксиддисмутазы — ферментов, участвующих в реализации антитромботических, антиадгезивных, противовоспалительных и антиоксидантных характеристик эндотелия [27].

По данным S. S. Banerjee et al. [28], односторонний ламинарный поток индуцирует активацию ключевых факторов транскрипции (KLF2, KLF4, Nrf2), что приводит к многофункциональному вазопротекторному фенотипу; напротив, нарушение нормальной скорости кровотока способствует усиленной экспрессии фактора транскрипции NFκB, что определяет экспрессию генов провоспалительного фенотипа.

Таким образом, в настоящее время эндотелий описывается как активный эндокринный орган, динамически поддерживающий гемоваскулярный гомеостаз и реагирующий на химические и физические стимулы

изменением метаболизма и экспрессией определенных генов. Сложная система вне- и внутриклеточного сигналинга ЭК, определяющая формирование физиологического или патологического фенотипа с включением различных программ клеточного поведения, нуждается в дальнейшем изучении. Ежегодно публикуется более 20 000 результатов научных исследований (по данным PubMed), посвященных физиологии и патофизиологии эндотелия. Учитывая большой научный интерес, важными проблемами остаются отсутствие четких определений ряда патологических состояний эндотелия и терминологическая неточность в представлении результатов исследований, что оказывает существенное негативное влияние на восприятие новых данных, как членами научного сообщества, так и практическими специалистами. Зачастую термины «активация эндотелия», «эндотелиальная дисфункция», «эндотелиит», «васкулит», «эндотелиопатия», «васкулопатия» используются как синонимы, что, по нашему мнению, не является верным и не дает возможности восприятия концепции повреждения эндотелия как патофизиологического явления, лежащего в основе развития огромного числа патологических состояний и нозологических форм, по сути, являющегося универсальным механизмом эндогенизации любого тяжелого острого и хронического воспалительного процесса, а также, вероятно, вносящего существенный вклад в старение организма в целом.

Эндотелий – ведомый или ведущий?

(Роль эндотелия в воспалении.

Понятие эндотелиита)

Определяя важнейшую роль эндотелия в поддержании гемоваскулярного гомеостаза, следует отметить, что ЭК обладают определенным физиологическим лимитом адаптивной реакции на действие стимулов различной природы, превышение которого неизбежно будет сопряжено с повреждением эндотелия.

В данном аспекте принципиальным представляется рассмотрение роли эндотелия в воспалении. Эндотелиальные клетки являются основными участниками и регуляторами воспалительных реакций.

При воспалении решающую роль играют различные изменения активности эндотелия. Эти изменения включают в себя увеличение проницаемости, расширение сосудов, усиление экстравазации лейкоцитов и повышение коагуляции и тромбообразования.

С момента описания J. Cohnheim (1889) классических сосудистых явлений в очаге острого воспаления было неоднократно продемонстрировано, что эндотелиальные клетки являются основными важными участниками и регуляторами воспалительных реакций [5, 29].

Действие повреждающих факторов различной природы (гипоксия, токсические вещества, механическое гемодинамическое повреждение, молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMP), продуктов их действия (молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP)), а также медиаторов воспаления вызывают стимуляцию эндотелия, или активацию I типа. Данная реакция опосредуется рецепторами, связанными с G-белком (GPCR), она

переходящая, спонтанно прекращающаяся в течение 10–20 мин, не приводит к устойчивым морфологическим или функциональным изменениям.

Механизм стимуляции эндотелия зависит от триггерного агента и, как правило, сопряжен с выбросом ряда медиаторов воспаления и мобилизацией содержимого гранул ЭК на клеточную поверхность [17, 30]. Сущность активации I типа сводится к увеличению кровотока в очаге воспаления, повышению сосудистой проницаемости, снижению тромборезистентности эндотелия. Биологическая роль данного ответа эндотелия с позиции защитно-приспособительных явлений определяется необходимостью привлечения достаточного количества иммунокомпетентных клеток, создания условий для их активности, а также ограничению повреждения очагом воспаления.

Необходимость более длительной и эффективной регуляции воспалительного процесса приводит к реализации следующей стадии эндотелиального ответа, регулируемой цитокинами (IL1, TNF, интерфероном-гамма и др.) – активации эндотелия II типа [31]. Отличительной чертой этой формы ответа ЭК является большая продолжительность по времени (часы) и включение скоординированной программы генетической регуляции состояния ЭК.

Основным механизмом данного вида ответа эндотелия является цитокин-зависимая активация плеiotропных факторов транскрипции, таких как ядерный фактор-каппа-B (NFκB), приводящая к изменению экспрессии генов и синтезу белков. Первоначально данные белки были описаны как «антигены активации эндотелия» [32]. Впоследствии данные белки были обнаружены и идентифицированы в экспериментах на культурах эндотелиальных клеток человека *in vitro* после их инкубации с цитокинами, эти эффекторные белки включают основные антигены гистосовместимости класса II, участвующие в презентации антигена, индуцируемые эндотелиально-лейкоцитарные молекулы адгезии (ELAM-1 и VCAM-1), прокоагулянтные молекулы, такие как тканевой фактор, и секретируемые эндотелием цитокины, такие как интерлейкин-8 (IL-8) и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1). Отдельного внимания заслуживает интенсификация свободнорадикальных процессов и продукция активных форм кислорода (АФК) как механизм реализации ряда реакций врожденного иммунитета и активации ЭК [33]. С одной стороны, АФК активно участвуют в активации ЭК, но при неконтролируемой прогрессии свободнорадикального окисления и несостоятельности компенсаторных систем могут способствовать повреждению эндотелия [34].

Таким образом, действие патогенных факторов и медиаторов воспаления стимулирует локализованный, скоординированный во времени двухфазный ответ эндотелиальных клеток с модуляцией функциональной активности, запуском транскрипции ряда генов и последующей экспрессией белков «провоспалительного эндотелиального фенотипа», играющих важную роль в регуляции локального воспалительного процесса [35, 36].

Особое значение имеет обратимость указанных изменений: при прекращении действия триггерного агента ЭК способны ингибировать транскрипционные факторы «провоспалительных» генов и активировать экспрессию «вазопротекторных» генов, восстанавливая свой физиологический фенотип.

Таким образом, активация эндотелия как вариант его клеточного ответа, предположительно, не является повреждением, выступая в качестве варианта адаптивного изменения на действие патогенных факторов [37, 38].

Другая ситуация складывается при чрезмерной выраженности флоггенного фактора, распространенном повреждении тканей и дисрегуляции иммунологического ответа с преобладанием провоспалительной стимуляции (гиперцитокинемией).

Классическим примером такого состояния является сепсис. Согласно одному из последних определений, сепсис представляет собой угрожающую жизни дисфункцию органов вследствие нерегулируемой реакции организма на инфекцию, включающую множественные патологические процессы, такие как системное воспаление, коагулопатию и системную дисрегуляцию сосудистого тонуса, приводящие к полиорганной недостаточности [39].

Из определения следует, что активация эндотелия сосудов является важным компонентом патогенеза сепсиса, который, вероятно, играет ключевую роль [40].

Принимая во внимание рассмотренное выше физиологическое адаптационное значение активации эндотелия, следует отметить, что данный ответ ЭК в ситуации сепсиса также является «попыткой» организма контролировать течение воспалительного процесса [41]. Но учитывая выраженность тканевого повреждения, уровень циркулирующих PAMP, DAMP и цитокинов, вовлеченность фактически всех ЭК организма, данный ответ эндотелия, безусловно, не является достаточным для регуляции воспаления на системном уровне. Это приводит к срыву адапционно-компенсаторных механизмов и системному повреждению эндотелия с последующей гибелью большого количества ЭК, что сопровождается дисрегуляцией сосудистого тонуса, процессов гемостаза и потерей базовой барьерной функции. Роль ЭК как регуляторов сосудистого тонуса утрачивается из-за нарушения функционирования механотрансдукторной системы, iNOS-опосредованного перепроизводства NO на этапе системной активации и потери межклеточных щелевых соединений, необходимых для интегративного контроля тонуса сосудов [40].

При сепсисе под действием провоспалительных факторов (АФК, цитокинов TNF- α , IL-1 β) активируются металлопротеиназы, гепариназа и гиалуронидаза, и системно разрушается гликокаликс ЭК. Дегградация эндотелиального гликокаликса сосудов представляет собой один из самых ранних и наиболее значимых участков повреждения при сепсисе [42].

Коагулопатия как важный компонент нарушения микроциркуляции, инициируемая эндотелиальным ответом на системном уровне и повреждением ЭК, связана не только с усилением выработки прокоагу-

лянтных молекул (фактор фон Виллебранда (vWF), тканевой фактор (TF) и ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1)) [40], подавлением эндотелиальной экспрессии антикоагулянтов (тромбомодулина и рецептора протеина C) [43], но и увеличением выделения эндотелием микрочастиц, которые способны усиливать коагуляционный потенциал [44]. Прогрессирование эндотелиального повреждения, в конечном итоге, может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) у пациентов с сепсисом.

Указанные изменения приводят к нарушению перфузии тканей, развитию их гипоксического повреждения и последующей органной недостаточности. Соответственно, системная активация и повреждение эндотелия сосудов являются важнейшими компонентами патогенеза полиорганной дисфункции при сепсисе [45].

Отдельных комментариев заслуживает состояние эндотелия при критических несептических состояниях, характеризующихся гипотензией (кардиогенный, гиповолемический, анафилактический шоки с развитием микрососудистых изменений и полиорганной дисфункции с неблагоприятным исходом). Сложность и гетерогенность данных состояний, а также значение ЭК в регуляции микроциркуляции определяют необходимость исследования патогенеза эндотелиальных повреждений и их роли в прогрессировании патологии и развитии осложнений [46].

Изучение влияния снижения артериального давления (АД) как физического фактора показало угнетение реакции потокзависимого расширения периферических артерий, что может быть рациональным ответом для восстановления АД и (или) предотвращения дальнейшего снижения АД после острой гипотензии у здоровых людей [47].

При развитии гиповолемического шока эндотелиальные функции претерпевают существенные изменения под влиянием гипоксии ЭК и реперфузии (реанимационные мероприятия). Гипоксия в данном случае выступает важнейшим триггером к активации ЭК, приводя к высвобождению вазоактивных веществ, медиаторов воспаления и тромбообразования, увеличению митохондриальных активных форм кислорода и высвобождению апоптогенных белков [48]. Указанные процессы сопровождаются изменением цитоскелета ЭК и нарушением структуры гликокаликса эндотелия, что вызывает повреждение защитного эндотелиального барьера и приводит к увеличению сосудистой проницаемости [49, 50].

Иная патофизиологическая ситуация складывается при развитии анафилактического шока. В данном случае важнейшую роль играют тучные клетки, а основными триггерами для запуска процессов активации эндотелия выступают биологически активные вещества, высвобождаемые во время анафилаксии (TNF- α , IL-6, гистамин, PAF, кинины и активные формы кислорода). Данные факторы вызывают быстрое ремоделирование актинового цитоскелета и дестабилизацию межклеточных соединений эндотелия, приводящую к образованию промежутков

между ЭК и результирующей гиперпроницаемости. Другой важнейший механизм действия медиаторов анафилаксии связан с активацией eNOS и массивным образованием NO через путь PI3Kinase-Akt, который воздействует на соседние гладкомышечные клетки, вызывая вазодилатацию [51]. Сочетание системного расширения сосудов микроциркуляторного русла и экстравазации жидкости, а также любой сопутствующей депрессии сердечной деятельности завершается картиной смешанного или распределительного шока при анафилаксии [52].

Интерес представляет тот факт, что при несептических критических состояниях, так же как и при сепсисе, процесс активации эндотелия запускается системно, что приводит к выраженным гемодинамическим нарушениям, а последующее повреждение ЭК их усугубляет, определяя прогрессирование гемостатических расстройств. Кроме того, актуальной проблемой современной реаниматологии является формирование «посттравматической эндотелиопатии», которая представляет собой системный ответ ЭК в ситуации гиповолемического шока, приводящий к нарушению целостности эндотелиального барьера с прогрессированием экстравазации жидкости и гиперкоагуляцией [53]. Клинически это проявляется прогрессирующим отеком и гипоксией тканей, что способствует развитию полиорганной дисфункции и летальному исходу [54]. Таким образом, состояние эндотелия при критических несептических состояниях также характеризуется как острое опосредованное системное повреждение ЭК с реализацией программы клеточного поведения «стимуляция – активация – повреждение (клеточная смерть)» на уровне всего организма.

Возвращаясь к вопросу о терминологии, следует отметить, что состояние эндотелия при критических состояниях разными авторами описывается как «дисфункция», «эндотелиит», «активация».

Безусловно, понятие «дисфункция» достаточно широко, если рассматривать его с позиции изменения функциональной активности, привычной для физиологических условий. Но возникает вопрос: закономерно и правильно ли ожидать физиологической активности от биологической структуры, находящейся в условиях острого повреждения? Будет ли это способствовать ее адаптации и адекватному ответу на действие патогенного фактора?

В частности, в условиях развития воспаления ЭК являются важнейшим регуляторами данного процесса, и понимание адаптивности/дезадаптивности микрососудистых изменений является не только важнейшей задачей для фундаментальной науки, но и имеет большое прикладное значение с позиции поиска терапевтических подходов.

Можно предположить, что адаптивность и дезадаптивность зависят от контекста и времени. Согласно классическим представлениям о защитной роли воспаления как типового патологического процесса, и локальная вазодилатация, и повышенная сосудистая проницаемость, и активация коагуляции помогают предотвратить распространение инфекции и токсических продуктов тканевого повреждения и

ускорить заживление. Все вышеперечисленное определяет защитно-приспособительные черты данного процесса, вероятно, определяя активацию эндотелия как физиологический ответ.

Однако если активность или длительность действия флоггенного фактора высока и (или) возможности иммунологической резистентности не адекватны, происходит прогрессирование воспалительного процесса с его «выходом» на системный уровень и повсеместным вовлечением ЭК в последовательность процессов стимуляции-активации-повреждения с учетом гетерогенности их популяции. Принципиальным, на наш взгляд, является запуск программ клеточной смерти (апоптоза, некроза, аноксиса) как наиболее частого варианта поведения ЭК в условиях системного воспаления или критической гиповолемии [55, 56]. В данной ситуации вопрос функции/дисфункции сублетально поврежденных или погибших клеток, вероятно, неуместен. Важно отметить, что даже при наличии серьезных микроциркуляторных изменений, в частности, связанных с сепсисом, некоторые ЭК (с учетом их локализации) все еще могут быть функциональными с точки зрения их реакции на биологически активные вещества [57].

С позиции оценки функции эндотелия как целостного органа, при его системном повреждении происходит утрата его контролирующих влияний с формированием выраженного снижения сосудистого тонуса, диффузного изменения перфузии тканей, генерализованного повышения проницаемости и гиперкоагулемии. На этой стадии трудно представить какое-либо адаптивное преимущество данных реакций на организменном уровне.

Использование термина «эндотелиит» также нуждается в некоторых комментариях. Традиционно суффиксы -itis (лат.)/-ит (русс.) используются в терминах, обозначающих воспалительные заболевания. Термин для воспаления сосудистой стенки уже давно существует – это «васкулит».

Понятие васкулита и различных его форм от капиллярита до артериита надежно вошло в фундаментальную медицину и клиническую практику, в частности, в ревматологическую [58]. В настоящее время системные васкулиты рассматриваются как группа гетерогенных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалением кровеносных сосудов, обычно поражающим различные сосудистые бассейны и органы и гораздо реже проявляющийся локально, отражая ограниченное проявление системного васкулита [59]. Вопросы этиологии и патогенеза данных состояний активно обсуждаются до настоящего времени [60].

Общим для всех вариантов васкулита является аутоиммунное воспаление сосудистой стенки с последующими изменениями кровообращения и повреждением тканей. С данных позиций, васкулит — это, скорее, модель реакции на определенные триггеры, а не конкретная нозологическая единица [61].

Гетерогенность данной группы патологических состояний, а также наличие заболеваний, имитирующих клиническую картину васкулита [62], затрудняет изучение патогенеза и ограничивает ожидания

универсальности механизмов повреждения компонентов сосудистой стенки и окружающих тканей. Традиционно повреждение сосудистой стенки определяется прикреплением иммунных комплексов или антител к эндотелию сосудов и последующим запуском иммунологических механизмов повреждения тканей, как комплементзависимых, так и цитотоксических [63].

В отдельных литературных источниках «васкулит» и «эндотелиит» выступают как синонимы [64]. Но любое воспаление подразумевает процесс с вовлечением большого количества различных клеточных элементов, в том числе и ЭК. При рассмотрении эндотелия как органа следует отметить, что все его клетки, даже с учетом их гетерогенности, все-таки являются эндотелиоцитами. Восприятие воспаления как внутриклеточного процесса отдельных ЭК в принципе невозможно. С учетом возникающих, на первый взгляд, противоречий и осознания регуляторной роли ЭК в воспалении, имеется необходимость уточнения и пояснения данного термина.

Термин «эндотелиит» первоначально использовался для описания патологического процесса роговицы, который классически проявляется отеком роговицы, сопровождающимся воспалительными клеточными отложениями или преципитатами роговицы [65]. Вопрос этиологии данного процесса долгое время оставался не ясным: сообщалось о разных причинах эндотелиита, включая микробные, аутоиммунные, лекарственные и экологические воздействия. Более поздние исследования все более убедительно свидетельствуют о микробной этиологии [66, 67].

Новую востребованность данный термин получил с началом пандемии COVID-19. При анализе количества публикаций по ключевому слову «endotheliitis» в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed зарегистрировано увеличение числа публикаций с 26 в 2018 г. до 146 в 2021 г. Новые данные свидетельствуют о роли эндотелия сосудов в патогенезе коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) и связанных с ней осложнений. Большое число исследований подтверждают, что сосудистый эндотелиит при COVID-19 вызывает системное воспаление и коагулопатию, которые являются ключевыми факторами патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома [68–70]. Изучение механизмов ответа и повреждения ЭК при эндотелиите на фоне COVID-19, так же как и при более ранних упоминаниях данного термина, демонстрирует некую универсальность пути «стимуляция – активация – повреждение», но выявляет одну принципиально важную особенность.

ЭК в своем физиологическом состоянии активно экспрессируют рецептор интегрального мембранного белка ангиотензинпревращающего фермента-2, рецепторы сиаловой кислоты, трансмембранную сериновую протеазу 2 и индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса (CD147) [71], которые являются рецепторами для вируса, а следовательно, они могут быть напрямую инфицированы SARS-CoV-2.

Уже с начала пандемии были представлены доказательства инфицирования SARS-CoV-2 ЭК в нескольких органах и системной эндотелиальной активации и повреждения, включая апоптоз [72].

Несмотря на то, что первоначально в качестве основных механизмов эндотелиита при COVID-19 отмечались разрушение гликокаликса и запуск программ клеточной гибели на фоне гиперцитокинемии, гипоксии, большого количества циркулирующих DAMP (как и при сепсисе), невозможно игнорировать наличие инфекционного агента в ЭК и его возможности модулировать программы клеточного поведения.

Данное направление исследований показало, что влияние инфекции SARS-CoV-2 на клетки-мишени заключается в подавлении экспрессии клеточных генов, нарушении синтеза белка, работы внутриклеточных транспортных систем, что искажает адаптивный клеточный ответ [73, 74].

Изменения ЭК были зарегистрированы при их инфицировании другими вирусными агентами (вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типов, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, герпеса 6 типа), что определяется исследователями как способностью вируса к цитопатическому эффекту и тропностью к ЭК, так и влиянием продуктов деструкции тканей [75, 76].

Помимо COVID-19 и герпесвирусной инфекции, наиболее исследованным является поражение эндотелия при гриппе. ЭК являются мишенью для вируса гриппа. Установлено более 107 генов-мишеней, активность которых модулируется на фоне инфицирования вирусом гриппа А [77].

Подобные изменения характеризуются снижением активности натриевой помпы, повреждением межклеточных плотных контактов, активацией выработки цитокинов (TNF, IL6, TLR4, VEGFR, IL-10, IL-1 β и CXCL8) [77, 78], выраженным снижением экспрессии eNOS и модуляцией экспрессии PAI-1 [79]. Данные внутриклеточные изменения сопровождались значительным увеличением проницаемости эндотелиального барьера, активацией микротромбообразования и тяжелым течением воспалительного процесса.

Следует отметить, что наличие инфекционного агента внутри клетки, с одной стороны, запускает программу клеточной гибели, а с другой, является стимулом иммунной системы, опосредуя комплементзависимые и цитотоксические механизмы разрушения клеток. Данный факт, безусловно, усугубляет повреждение ЭК при инфицировании вирусными агентами.

Таким образом, сосудистый эндотелиит предлагается рассматривать как иммунно-воспалительную реакцию ЭК на патогенные стимулы, характеризующуюся изменением функционирования генома на фоне инвазии инфекционного возбудителя. При этом невозможно рассматривать полноценное воспаление в монослое клеток, которым является эндотелий. Поэтому несмотря на «воспалительное» происхождение термина «эндотелиит», он имеет ограниченное применение и отражает воспалительные изменения эндотелия, но не воспаление как патологический процесс в целом.

Ее величество эндотелиальная дисфункция – ключ к пониманию эндогенеза заболеваний

Рассмотрев модуляцию функциональной активности эндотелия при различных ситуациях, связанных с острым воспалительным процессом, необходимо отметить огромный научный интерес к изменению функций эндотелия при различных хронических соматических заболеваниях.

Термин «эндотелиальная дисфункция» активно используется исследователями и практическими специалистами во всем мире более 30 лет.

Открытие нормальных гомеостатических функций ЭК легло в основу концепции эндотелиальной дисфункции, определяемой как неспособность ЭК выполнять свои обычные функции. До настоящего времени существует представление о дисфункции эндотелиальных клеток в самом широком ее понимании, которое включает в себя совокупность различных неадаптивных изменений функционального фенотипа, которые имеют важное значение для регуляции локального сосудистого тонуса и окислительно-восстановительного баланса, гемостаза и ангиогенеза, а также для координации острых и хронических воспалительных реакций в организме [11]. На основании представленного выше материала следует отметить, что в координации острых воспалительных процессов в ситуации локального повреждения ткани патогеном модуляция ЭК во многом носит адаптивный характер, направленный на ограничение данного повреждения и элиминацию патогена, что уже ограничивает восприятие данного явления как дисфункцию.

Более точным представляется определение: «Дисфункция эндотелия – стойкое изменение структуры и (или) функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям» [37].

Исходя из определения, становится понятным, что существуют клинические ситуации, когда действие триггерных факторов в условиях определенного пространственно-временного континуума приводит к реализации клеточной программы «стимуляция – активация – ремоделирование». И именно функциональное ремоделирование можно рассматривать с позиции медленно реализующегося повреждения, которое приводит к длительному изменению функции клетки (рисунок).

Эволюцию взглядов на эндотелиальную дисфункцию возможно проследить на примере развития концепции атерогенеза. Ранние характеристики дисфункции эндотелия были даны R. Ross, J. A. Glomset как реакция интимы сосудов на травму, вызванную различными веществами (окисленным холестерином, компонентами сигаретного дыма, гипергомоцистемией, гипергликемией и т. д.) или измененными гемодинамическими силами [80]. В дальнейшем список патофизиологических стимулов эндотелия был существенно расширен [81, 82].

С открытием эндотелиальных молекул адгезии возникло предположение о наличии связи между программой воспалительной активации ЭК и дис-

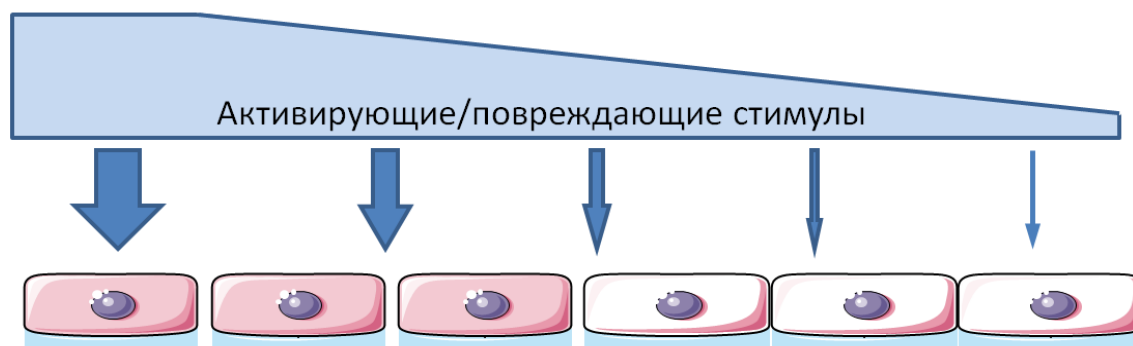
функцией эндотелия при атерогенезе [83], которое подтвердилось при открытии способности активированных сосудистых клеток (эндотелия, гладких мышц) секретировать цитокины, генерируя локализованные межклеточные аутокринные и паракринные взаимодействия внутри стенки сосуда, привлекая иммунокомпетентные клетки и формируя сложную иммунорегуляторную сеть [84].

Позднее было доказано, что различные патофизиологические стимулы запускают передачу внутриклеточных сигналов через NFκB [85].

Несмотря на системность модуляции программы клеточного поведения ЭК при их хронической стимуляции, нельзя не прокомментировать данные изменения в локальном контексте. Большое число исследований посвящено эндотелиальной дисфункции в конкретном органном или тканевом участке микроциркуляторного русла. Существует тесная связь между локальной эндотелиальной функцией и атеросклеротическим структурным ремоделированием, что свидетельствует о том, что при атеросклерозе периферических и коронарных артерий локальные факторы, в дополнение к системным механизмам, влияют на эндотелиальную функцию на местном уровне [86, 87].

Отдельного внимания заслуживает модуляция функции эндотелия при особом физиологическом состоянии – беременности – и ее нарушения с формированием тяжелых осложнений как для матери, так и для плода. Неспособность эндотелия продемонстрировать нормальную адаптацию к состоянию беременности определяет развитие преэклампсии [88]. Этиологические факторы развития данного состояния активно обсуждаются. Неполное ремоделирование спиральных артерий провоцирует прогрессирующее нарушение кровоснабжения в системе «мать – плод». Возникающая в результате плацентарная ишемия приводит к активации ЭК и увеличению эндотелиальной продукции цитокинов, особое значение среди которых играют ангиогенные факторы (sFlt-1, sEng) [89]. Следует отметить, что при наличии выраженного локального контекста эндотелиальной дисфункции при преэклампсии системные нарушения эндотелиальной функции и гемодинамики материнского организма достигают критического уровня с запуском программы опосредованного системного эндотелиального повреждения [90, 91].

Таким образом, воспринимать варианты эндотелиальной дисфункции как локального явления, следует с определенной долей условности. Клинические проявления нарушения функции эндотелия в рамках определенного региона/ткани/органа определяются наличием дополнительного местного триггерного фактора активации эндотелия (например, гемодинамического), ускоряющего проявления эндотелиальной дисфункции именно в данном регионе. В действительности наличие локуса хронически действующего триггерного фактора для ЭК будет способствовать изменению их фенотипа и вторичной активации механизмов, запускающих процесс ремоделирования эндотелия на организменном уровне.



Активация эндотелия

Воспалительный фенотип:

- повышение адгезивности;
- повышение проницаемости;
- повышение тромбогенности.

Повреждение эндотелия

Дисфункция эндотелия

Хроническая перестройка:

- уменьшение тромбозостойчивости;
- уменьшение вазодилатации;
- повышение адгезивности.

Ремоделирование эндотелия

Значительные по силе активирующие, или даже повреждающие, стимулы вызывают активацию эндотелия, которая адекватна стимулу. При чрезмерном стимуле эта активация сопровождается повреждением эндотелия, что имеет негативный эффект. Длительная стимуляция эндотелия приводит к его функциональному ремоделированию и нарушению функциональных свойств, что и является основой его «дисфункции»

Significant activating or injuring stimuli cause activation of the endothelium adequate to the stimulus. With an excessive stimulus this activation is accompanied by endothelium damage making negative effect. Prolonged stimulation of the endothelium leads to its functional remodeling and functional properties change making the basis of its «dysfunction»

Системный контекст эндотелиальной дисфункции и ее роль в эндогенизации заболеваний можно продемонстрировать на примере взаимосвязи сахарного диабета II типа, резистентности к инсулину, метаболического синдрома и риска развития сердечно-сосудистой патологии. Одним из важных патогенетических звеньев, вероятно, является способность нагруженных липидами адипоцитов генерировать провоспалительные цитокины и адипокины (длительно действующий триггерный фактор), которые могут локально и системно стимулировать NFκB-зависимые пути в других клетках-мишенях, включая ЭК, особенно в регионах с турбулентными гемодинамическими потоками (дополнительный местный фактор активации ЭК) [92].

Другой вероятный механизм утраты физиологического состояния ЭК при хронических заболеваниях, старении – дефицит эндотелиальных клеток-предшественников, индуцированный действием тех же патофизиологических триггерных факторов (конечных продуктов усиленного гликирования, активных форм кислорода, цитокинов, бактериальных эндотоксинов и т. д.) [93].

Таким образом, длительное действие триггерных патофизиологических стимулов на ЭК запускает в них программу провоспалительной активации с изменением регуляции генома и последующим ремоделированием, что приводит к развитию дисфункции эндотелия с хроническим нарушением регуляции микроциркуляции органов и тканей и развитием осложнений.

В заключение следует отметить, что терминологическая неточность и сложность дифференцированного подхода к определению патологического состо-

яния эндотелия определены универсальностью механизмов повреждения ЭК. В действительности, и при активации эндотелия в ситуации острого воспаления как локального процесса, и при остром опосредованном повреждении ЭК на фоне системного воспаления (сепсис, ОРДС, ДВС-синдром и т. д.) или гиповолемических состояний, и при хроническом опосредованном повреждении ЭК (эндотелиальной дисфункции), и даже при «эндотелиите» варианты клеточного поведения и большинство механизмов повреждения ЭК являются универсальными для вышеуказанных состояний. Реализация программы «стимуляция – активация – повреждение (клеточная смерть)» характерно для острых воспалительных процессов и критических гиповолемических состояний. При локальном процессе повреждение ЭК ограничивается очагом воспаления и играет защитно-приспособительную роль. При системном воздействии на эндотелий цитокинов и других стимулирующих факторов происходит выполнение данной стратегии в большинстве ЭК организма с запуском программ клеточной смерти как наиболее частого варианта поведения ЭК, что характеризуется системными гемодинамическими и коагулопатическими расстройствами.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция может быть рассмотрена как патологическое состояние, возникающее при длительном действии патофизиологических стимулов на ЭК, являющееся результатом реализации программы эндотелиального повреждения по пути «стимуляция – активация – повреждение (ремоделирование)», что постепенно приводит к нарушению регуляции микроциркуляции органов и тканей и развитию осложнений. Наличие локальных вариантов дисфункции эндотелия опре-

деляется дополнительной стимуляцией актуальными локальными триггерами и не исключает системной роли данного патологического состояния как основного механизма эндогенизации заболеваний. Более того, дисфункция эндотелия носит универсальный характер, который включает в себя нарушение вазомоторной функции, повышение проницаемости, повышение адгезионной способности (увеличение адгезии лейкоцитов), а также уменьшение тромбозостойкости сосудов [94]. Универсальность этих изменений, которые можно описать как «эндотелиальная дисфункция», позволяет рассматривать ее на системном уровне как типовую. Это означает, что перечисленные нарушения эндотелия при хронических заболеваниях являются универсальными и входят в комплекс звеньев патогенеза различных заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, системные васкулиты, и многих других.

Теоретически, дисфункция эндотелия является обратимым процессом. Однако на сегодняшний день терапевтические подходы сосредоточены на устранении известных факторов риска, что зачастую невозможно. Перспектива развития данного направления заключается в целенаправленном воздействии на механизмы ремоделирования ЭК с возможностью восстановления естественного эндотелиального фенотипа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. *Vascular Endothelial Cell Biology: An Update*. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4411. Doi: 10.3390/ijms20184411.
- Krogh A. *The anatomy and physiology of capillaries*. Rev. and enl. ed: New Haven, Yale university press; London, H. Milford, Oxford university press, 1929.
- Cotran R. *The fine structure of the microvasculature in relation to normal and altered permeability*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1967.
- Karnovsky MJ. *The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer* // *J Cell Biol*. 1967;(35):213–236.
- Majno G. *Ultrastructure of the vascular membrane*. Washington DC, American Physiological Society, 1965. Section 2, Circulation.
- Palade GE. *Fine structure of blood capillaries* // *J Appl Physiol*. 1953;(24).
- Crone C. *Permeability of single capillaries compared with results from whole-organ studies* // *Acta Physiol. Scand. Suppl*. 1979;(463):75–80.
- McMaster PD, Hudack S. *The vessels involved in hydrostatic transudation* // *J. Exp. Med*. 1932; (55):417–430. Doi: 10.1084/jem.55.3.417.
- Thorgeirsson G, Robertson AL. *The vascular endothelium-pathobiologic significance* // *Am. J. Pathol*. 1978;(93):803–848.
- Garland CJ, Hiley CR, Dora KA. *EDHF: Spreading the influence of the endothelium* // *Br. J. Pharmacol*. 2011;(164):839–852. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01148.x.
- Gimbrone MA. *Vascular Endothelium in Health & Disease* // *Haber (ed). Molecular Cardiovascular Medicine*. 1994:49–62.
- Krüger A, Mrowietz C, Lendlein A, Jung F. *Interaction of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) with platelets in vitro: Influence of platelet concentration and reactivity* // *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2013;(55):111–120.
- Mehta D, Malik AB. *Signaling mechanisms regulating endothelial permeability* // *Physiol. Rev*. 2006;(86):279–367. Doi: 10.1152/physrev.00012.2005/
- Moncada S, Higgs EA, Vane JR. *Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation* // *Lancet*. 1977;(1):18–20. Doi: 10.1016/S0140-6736(77)91655-5.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. *Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension* // *N. Engl. J. Med*. 1990;(323):22–27. Doi: 10.1056/NEJM199007053230105.
- Taylor A, Cooper D, Granger DN. *Platelet–Vessel Wall Interactions in the Microcirculation* // *Microcirculation*. 2005;(12):275–285. Doi: 10.1080/10739680590925691.
- Krausgruber T, Fortelny N, Fife-Gernedl V et al. *Structural cells are key regulators of organ-specific immune responses* // *Nature*. 2020;583(7815):296–302. Doi: 10.1038/s41586-020-2424-4.
- Mai J, Virtue A, Shen J, Wang H, Yang XF. *An evolving new paradigm: Endothelial cells – conditional innate immune cells* // *J. Hematol. Oncol*. 2013;(6):61–74. Doi: 10.1186/1756-8722-6-61.
- Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. *Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор)* // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. *Functional heterogeneity of the endothelium (the review)* // *Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension*. 2017;23(2):88–102. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
- Aird WC. *Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms* // *Circ. Res*. 2007;(100):158–173. Doi: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a.
- Monahan-Earley R, Dvorak AM, Aird WC. *Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium* // *J. Thromb. Haemost*. 2013;(11):46–66. Doi: 10.1111/jth.12253.
- Veikkola T, Lohela M, Ikenberg K, Mäkinen T, Korf T, Saari A, Petrova T, Jeltsch M, Augustin HG, Alitalo K. *Intrinsic versus microenvironmental regulation of lymphatic endothelial cell phenotype and function* // *FASEB J*. 2003;17(14):2006–2013. Doi: 10.1096/fj.03-0179com. PMID: 14597670.
- Kuchan MJ, Frangos JA. *Role of calcium and calmodulin in flow-induced nitric oxide production in endothelial cells* // *The American journal of physiology*. 1994;(266):C628–C636.
- Sessa WC. *eNOS at a glance* // *Journal of cell science*. 2004;(117):2427–2429.
- Xiao Z, Zhang Z, Ranjan V, Diamond SL. *Shear stress induction of the endothelial nitric oxide synthase gene is calcium-dependent but not calcium-activated* // *J. Cell Physiol*. 1997;(171):205–211. Doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199705)171:2<205::AID-JCP11>3.0.CO;2-C.
- Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, Dejana E, Schultz DA, Engelhardt B, Cao G, DeLisser H, Schwartz MA. *A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress* // *Nature*. 2005;(437):426–431. Doi: 10.1038/nature03952.
- Traub O, Berk BC. *Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force* // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;(18):677–685.
- Banerjee SS, Lin Z, Atkins GB, Greif DM, Rao RM, Kumar A, Feinberg MW, Chen Z, Simon DI, Lusinskas FW. et

- al. KLF2 Is a Novel Transcriptional Regulator of Endothelial Proinflammatory Activation // *J. Exp. Med.* 2004;(199):1305–1315. Doi: 10.1084/jem.20031132.
29. Pober J, Sessa W. Evolving functions of endothelial cells in inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* 2007;(7):803–815. Doi: 10.1038/nri2171.
30. Armingol E, Officer A, Harismendy O, Lewis NE. Deciphering cell-cell interactions and communication from gene expression // *Nat. Rev. Genet.* 2021;22(2):71–88. Doi: 10.1038/s41576-020-00292-x.
31. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology // *Physiological reviews.* 1990;(70):427–451.
32. Pober JS, Bevilacqua MP, Mendrick DL, Lapierre LA, Fiers W, Gimbrone MA, Jr Two distinct monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells // *Journal of immunology.* 1986;(136):1680–1687.
33. Craige SM, Kant S, Keaney JF. Reactive oxygen species in endothelial function – from disease to adaptation // *Circ. J.* 2015;79(6):1145–1155.
34. Steven S, Münzel T, Daiber A. Exploiting the pleiotropic antioxidant effects of established drugs in cardiovascular disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(8):18185–18223.
35. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis // *Circ Res.* 2016;118(4):620–636. Doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306301. PMID: 26892962; PMCID: PMC4762052.
36. Hattori Y, Hattori K, Machida T, Matsuda N. Vascular endotheliitis associated with infections: Its pathogenetic role and therapeutic implication // *Biochem Pharmacol.* 2022;(197):114909. Doi: 10.1016/j.bcp.2022.114909.
37. Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Лазовская О. А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84. [Vlasov TD, Petrishchev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? // *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(2):76–84. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
38. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction // *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(12):1591–1619.
39. Singer M., Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubinfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // *JAMA.* 2016;315(8):801–810.
40. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kelum JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D. ADQI XIV Work Group, The endothelium in sepsis // *Shock.* 2016;45(3):359–370.
41. Skibsted S, Jones AE, Puskarich MA, Arnold R, Sherwin R, Trzeciak S, Schuetz P, Aird WC, Shapiro NI. Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis // *Shock.* 2013;39(5):427–432.
42. Sullivan RC, Rockstrom MD, Schmidt EP, Hippensteel JA. Endothelial glycocalyx degradation during sepsis: Causes and consequences // *Matrix Biol Plus.* 2021;(12):100094. Doi: 10.1016/j.mbplus.2021.100094.
43. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation // *Crit. Care Med.* 2010;38(2 Suppl): S26–S34.
44. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* 2000;(101):841–843.
45. Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, Matsuda N. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: Novel therapeutic implications and challenges // *Pharmacol. Ther.* 2017;(177):56–66.
46. Ince C, De Backer D, Mayeux PR. Microvascular Dysfunction in the Critically Ill // *Crit Care Clin.* 2020;36(2):323–331. Doi: 10.1016/j.ccc.2019.11.003. PMID: 32172816.
47. Iwamoto E, Yamada Y, Katayose M, Sakamoto R, Neki T, Sugawara J, Ogoh S. Acute hypotension attenuates brachial flow-mediated dilation in young healthy men // *Eur J Appl Physiol.* 2020;120(1):161–169. Doi: 10.1007/s00421-019-04260-0. PMID: 31701274.
48. Gulati A. Vascular Endothelium and Hypovolemic Shock // *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(2):187–195. Doi: 10.2174/1570161114666151202210221.
49. Naumann DN, Hazeldine J, Midwinter MJ, Hutchings SD, Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock // *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(1):81–88. Doi: 10.1097/TA.0000000000001695.
50. Richards JE, Samet RE, Grissom TE. Scratching the Surface: Endothelial Damage in Traumatic Hemorrhagic Shock // *Adv Anesth.* 2021;(39):35–51. Doi: 10.1016/j.aan.2021.07.003.
51. Nguyen SMT, Rupprecht CP, Haque A, Pattanaik D, Yusin J, Krishnaswamy G. Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond // *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7785. Doi: 10.3390/ijms22157785.
52. Nakamura T, Murata T. Regulation of vascular permeability in anaphylaxis // *Br. J. Pharmacol.* 2018;(175):2538–2542. Doi: 10.1111/bph.14332.
53. Jenkins DH, Rappold JF, Badloe JF, Berséus O, Blackburn L, Brohi KH, Butler FK, Cap AP, Cohen MJ, Davenport R. et al. THOR Position Paper on Remote Damage Control Resuscitation: Definitions, Current Practice and Knowledge Gaps // *Shock.* 2014;41(Suppl. 1):3–12.
54. Wu F, Chipman A, Pati S, Miyasawa B, Corash L, Kozar RA. Resuscitative Strategies to Modulate the Endotheliopathy of Trauma: From Cell to Patient // *Shock.* 2020;53(5):575–584. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001378. PMID: 31090680; PMCID: PMC6842415.
55. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death // *Annu Rev Pathol.* 2009;(4):71–95. Doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092155. PMID: 18754744.
56. Gill SE, Rohan M, Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury in vivo // *Repir. Res.* 2015;16(1):109.
57. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects // *Crit Care Med.* 2006;(34):403–408.
58. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(1):3–20. Doi: 10.1016/j.berh.2018.10.003. PMID: 30526896.
59. Ooi JD, Deng J, De Souza AWS. Editorial: Autoimmune Vasculitis – Advances in Pathogenesis and Therapies // *Front Immunol.* 2021;(12):720257. Doi: 10.3389/fimmu.2021.720257.
60. Demir S, Sönmez HE, Özen S. Vasculitis: Decade in Review // *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(1):14–22. Doi: 10.2174/1573397114666180726093731. PMID: 30047330.

61. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature // *Int J Low Extrem Wounds*. 201;17(4):218–226. Doi: 10.1177/1534734618804982. PMID: 30501545.
62. Kötter J, Reinhold-Keller E. Vaskulitis-Mimics [Vasculitis mimics] // *Z Rheumatol*. 2019;78(1):24–30. Doi: 10.1007/s00393-018-0581-8. PMID: 30627843.
63. Salama AD. Genetics and pathogenesis of small-vessel vasculitis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):21–30. Doi: 10.1016/j.berh.2018.10.002. PMID: 30526895.
64. Ермилов В. В., Барканов В. Б., Барканова О. Н. и др. Клинико-анатомические особенности SARS-COV-2 с острой геморрагической некротизирующей энцефалопатией // *Архив патологии*. – 2021. – Т. 83, № 1. – С. 35–43. [Ermilov VV, Barkanov VB, Barkanova ON, Dorofeev NA, Filatov VE. Clinical and anatomical features of SARS-COV-2 with acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy // *Arkhiv Patologii*. 2021;83(1):35–43. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/ptol20218301135.
65. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function // *Ophthalmology*. 1982;89(6):531–590.
66. Schiefer C, Asanad S, Rubin B, Munir WM, Saeedi OJ. Corneal Endotheliitis Associated with a Methicillin Resistant Pyogenic Liver Abscess // *J Clin Exp Immunol*. 2020;5(3):120–122. Doi: 10.33140/jcei.05.03.03. PMID: 32596693. PMCID: PMC7319184.
67. Zapata LF, Paulo JD, Restrepo CA, Velásquez LF, Montoya AET, Zapata MA. Infectious endotheliitis: a rare case of presumed mycotic origin // *Clin Ophthalmol*. 2013;7(7):1459–1461.
68. Поражение нервной системы при COVID-19 / В. В. Белопасов, Я. Яшу, Е. М. Самойлова, В. П. Баглашев // *Клин. практика*. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 60–80. [Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The Nervous System Damage in covid-19 // *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):60–80. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/clinpract34851.
69. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020;50(3):499–511.
70. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney JFM, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics // *Lancet Rheumatol*. 2021;3(3):e224–e233.
71. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, Trougakos IP. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators // *Redox Biol*. 2020;36(101615). Doi: 10.1016/j.redox.2020.101615.
72. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418.
73. Banerjee AK et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses // *Cell*. (183):1325–1339.e21.
74. Pawlica P, Yario TA, White S et al. SARS-CoV-2 expresses a microRNA-like small RNA able to selectively repress host genes // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(52):e2116668118. Doi: 10.1073/pnas.2116668118.
75. Локтионова И. Л., Покровский М. В., Рагулина Б. А. и др. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии // *Науч. ведомости. Сер.: Медицина. Фармация*. Вып. 17/1. – 2012. – № 4 (123). – С. 20–31. [Loktionova IL, Pokrovskiy MV, Ragulina VA, Titareva LV, Denisuk TA, Stupakova EV, Sytnik MV, Saroyan KV, Losenok SA. The status of vascular endothelium function in infectious diseases of various etiologies // *Nauchnye vedomosti, Seriya Medicina. Farmaciya*. 2012. № 4 (123);17/1: 20–31. (In Russ.)].
76. Kühnl A, Rien C, Spengler K, Kryeziu N, Sauerbrei A, Heller R, Henke A. Characterization of coxsackievirus B3 replication in human umbilical vein endothelial cells // *Med Microbiol Immunol*. 2014;203(4):217–229. Doi: 10.1007/s00430-014-0333-6. PMID: 24615265.
77. Han T, Lai Y, Jiang Y, Liu X, Li D. Influenza A virus infects pulmonary microvascular endothelial cells leading to microvascular leakage and release of pro-inflammatory cytokines // *Peer J*. 2021;(9):e11892. Doi: 10.7717/peerj.11892. PMID: 34414033; PMCID: PMC8344683.
78. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GR. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment // *Eur Respir J*. 2015;45(5):1463–1478. Doi: 10.1183/09031936.00186214. PMID: 25792631.
79. Марченко В. А., Бараикова С. В., Зелинская И. А. и др. Экспрессия эндотелиальных факторов в клетках эндотелия человека при инфекции, вызванной вирусом гриппа А(H1N1) pdm09 (Orthomyxoviridae: Alphainfluenzavirus) // *Вопросы вирусологии*. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 198–210. [Marchenko VA, Barashkova SV, Zelinskaya IA, Toropova YG, Ramsay ES, Zhilinskaya IN. Modulation of endothelial factors activity in human endothelial cells in influenza A(H1N1)pdm09 virus infection // *Problems of Virology*. 2021;66(3):198–210. (In Russ.)]. Doi: 10.36233/0507-4088-48.
80. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis // *Science*. 1973;(180):1332–1339.
81. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword // *Nature reviews Immunology*. 2006;(6):508–519.
82. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N Engl J Med*. 1999;(340):115–126.
83. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis // *Science*. 1991;(251):788–791.
84. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update // *Journal of lipid research*. 2009;(5(Suppl)):S376–S381.
85. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, Schmid JA. Cell Type-Specific Roles of NF-κB Linking Inflammation and Thrombosis // *Frontiers in Immunology*. 2019;(10). Doi:10.3389/fimmu.2019.00085.
86. Corban MT, Prasad A, Nesbitt L, Loeffler D, Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. Local Production of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in the Coronary Circulation Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Humans // *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e009881. Doi: 10.1161/JAHA.118.009881. PMID: 30371230; PMCID: PMC6201458.
87. Heinen Y, Stegemann E, Sansone R, Benedens K, Wagstaff R, Balzer J, Rassaf T, Lauer T, Kelm M, Heiss C. Local association between endothelial dysfunction and intimal hyperplasia: relevance in peripheral artery disease // *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2):e001472. Doi: 10.1161/JAHA.114.001472. PMID: 25648609; PMCID: PMC4345872.
88. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia // *J Endocrinol*. 2017;232(1):R27–R44. Doi:10.1530/JOE-16-0340.
89. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol*. 2020;6(76(14)):1690–1702. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135.

90. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction // *Compr Physiol*. 2020;11(1):1315–1349. Doi: 10.1002/cphy.c200008. PMID: 33295016; PMCID: PMC7959189.

91. Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Markers of Endothelial Injury and Dysfunction in Early- and Late-Onset Preeclampsia // *Life (Basel)*. 2020;10(10):239. Doi: 10.3390/life10100239. PMID: 33066445; PMCID: PMC7602169.

92. Kloting N, Bluher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome // *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2014;(15):277–287.

93. Kang H, Ma X, Liu J, Fan Y, Deng X. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction // *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14(5):381–394. Doi: 10.1177/1479164117719058. PMID: 28718318.

94. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2019. – № 18(2). – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.

Информация об авторах

Власова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный

университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lazmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4760-2394.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Authors information

Vlasova Tatyana I. – MD, Dr. Sci. (Med.), docent, head of the Department of Normal and Pathological physiology, N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Petrishchev Nikolay N. – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Pathophysiology with the course of clinical pathophysiology, Head of the Center for Laser Medicine, Pavlov University, Head of the Russian Association for Regional Hemodynamics and Microcirculation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lazmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4760-2394.

Vlasov Timur D. – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.