ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор)

Л. В. Васина¹, Т. Д. Власов^{1,2}, Н. Н. Петрищев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Васина Любовь Васильевна,
Институт экспериментальной
медицины, ФГБУ «СЗФМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lubov.vasina@gmail.com

Статья поступила в редакцию
07.03.17 и принята к печати 23.03.17.

Резюме

На основании данных отечественной и зарубежной литературы в обзоре систематизированы сведения об особенностях строения и функциях эндотелия сосудов головного мозга, сердца, легких, печени и почек. Эндотелиальные клетки обладают важными функциями, реализация которых зависит от гемодинамики и клеточного микроокружения конкретного органа или ткани. Проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность изменений образования отдельных эндотелиальных факторов обусловлены гетерогенностью эндотелия и зависят от структуры, биохимической организации и функции органа. Понимание различий в морфологии и функциях различных субпопуляций эндотелиальных клеток имеет большое значение для лечения эндотелиальных дисфункций, протезирования сосудов, для реваскуляризации и регенерации ишемизированных органов.

Ключевые слова: гетерогенность эндотелия, микроокружение, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017;23(2):88–102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

Functional heterogeneity of the endothelium (the review)

L. V. Vasina¹, T. D. Vlasov^{1,2}, N. N. Petrishchev^{1,2}

¹ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyubov V. Vasina,
Institute of Experimental Medicine,
V. A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre,
2 Akkuratova street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: lubov.vasina@gmail.com

Received 7 March 2017;
accepted 23 March 2017.

Abstract

The paper summarizes data about the structure and function of the endothelium of the brain vessels, heart, lungs, liver and kidneys. Endothelial cells have important functions, the implementation of which depends on the hemodynamic and cellular microenvironment of a particular organ or tissue. The manifestations of endothelial dysfunction, changes in the direction and intensity of the formation of individual endothelial factors due to the heterogeneity of the endothelium, and depend on the structure, organization and biochemical functions of the authority. Understanding the differences in morphology, ultrastructure, gene expression and function of various subpopulations of endothelial cells may be of therapeutic relevance for regenerative medicine, cell therapy of endothelial dysfunctions and ischemic revascularization.

Key words: heterogeneity of the endothelium, microenvironment, endothelial dysfunction

For citation: Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):88–102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

Одним из актуальных направлений современной эндотелиологии является изучение механизмов функциональной гетерогенности эндотелия, которая, как выяснилось, не только генетически детерминирована. На формирование фенотипа эндотелия влияют гемодинамические факторы, а также функция органа и взаимодействие эндотелиоцитов с другими клетками.

История изучения эндотелия берет свое начало в XVII веке. Сам термин «эндотелий» был предложен швейцарским патоморфологом Вильгельмом Гисом (Wilhelm His, 1865). В своем трактате «Оболочки и полости организма» Гис впервые описал основные отличительные особенности эндотелия. Изучение структурной гетерогенности эндотелия было основным направлением в эндотелиологии вплоть до середины XX века, в то время как целенаправленное изучение функции эндотелия фак-

тически берет начало с работ австралийского патолога Говарда Флори (1945), послуживших основой изучения эндотелиальной дисфункции, объединяющей весь спектр нарушений сердечно-сосудистой системы в целом [1].

Эндотелий сосудов является единым органом, участвующим в регуляции регионарного кровотока и микроциркуляции в соответствии с потребностями каждого органа или ткани. В различных участках сосудистой системы эндотелиоциты находятся в неодинаковых условиях гемодинамики, вследствие чего отличаются по форме, размерам, ориентации относительно оси сосуда и так далее [2]. Так, в обменных сосудах, прежде всего в капиллярах и венолах, выделяют пять специализированных форм эндотелиоцитов: соматический, фенестрированный, крупнокосочечный или печеночный синусоидного типа, решетчатый эндотелий

синусного типа, высокий эндотелий посткапиллярных венул [3, 4].

Эндотелиоциты соматического (закрытого) типа связаны плотными щелевыми контактами, базальная мембрана непрерывна; локализованы в микроциркуляторном русле экзокринных желез, центральной нервной системы, сердца, легких, тимуса, селезенки, кожи и некоторых других органах. Такой же тип эндотелия представлен также и во всех магистральных сосудах.

Эндотелий фенестрированного (перфорированного, пористого, висцерального) типа характеризуется наличием сквозных диафрагмированных пор (около 80 нм), микропиноцитозных везикул, непрерывной базальной мембраной; выстилает капилляры клубочков почечного тельца (нефронов), эндокринных желез, слизистой оболочки пищеварительного тракта, сосудистых сплетений мозга.

Синусоидный (большой пористый, крупнокосицевидный, печеночный) тип эндотелия отличается наличием крупных межклеточных и трансцеллюлярных каналов (0,5–3 мкм), базальная мембрана прерывиста или отсутствует; типичен для сосудов костного мозга (обеспечивает миграцию форменных элементов крови), печени и коры надпочечников.

Решетчатый (синусный) тип эндотелия характерен для венозных синусов красной пульпы селезенки, представлен палочковидными (веретеновидными) клетками, окруженными базальной

мембраной и контактирующими боковыми микроотростками, в узких (1–3 мкм) промежутках между которыми происходит миграция клеток крови.

Выделяют еще один тип эндотелиоцитов — высокий эндотелий посткапиллярных венул, специфичный для венул лимфоидных органов. Для этого типа клеток характерны кубовидная форма и наличие везикуло-вакуольных органелл. Кроме того, в эндотелии различных типов наблюдается экспрессия различных наборов молекул межклеточной адгезии.

Эндотелий лимфатических сосудов, по сравнению с таковым кровеносных сосудов, имеет более тонкие клетки, содержащие увеличенное количество лизосом и крупных везикул, базальная мембрана прерывиста или отсутствует, эндотелиоциты фиксированы к подлежащим структурам якорными (стропными) филаментами.

Кроме морфологического различия эндотелиальные клетки различных органов существенно различаются по генной и биохимической специфичности, типам рецепторов, набору ферментов, трансмиттеров и так далее.

Эндотелиоциты выполняют многочисленные функции, в том числе барьерную, участие в иммунных реакциях, гемостазе, ангиогенезе, регуляции тонуса сосудов, миграции лейкоцитов. Эти функции реализуются при участии биологически активных веществ, образующихся в эндотелии (табл.).

Таблица

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ

Функции эндотелия	Основные факторы и их эффекты
Вазомоторная	Вазоконстрикторы: эндотелин-1 (ЕТ-1), тромбоксан А ₂ , 20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота), ангиотензин II; Вазодилататоры: оксид азота (NO), простагландин (PGI ₂), эндотелиальный гиперполярирующий фактор (EDHF), натрийуретические пептиды (BNP, C-type NP), адриномедуллин
Гемостатическая	Атромбогенные факторы: NO, PGI ₂ , простагландин E ₂ , тромбомодулин (ТМ), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), тканевой активатор плазминогена (t-PA), урокиназа, рецепторы для плазминогена и урокиназы, антитромбин III, рецепторы для протеина С, протеин S, аннексин А5; Тромбогенные факторы: фактор Виллебранда (vWF), тканевой фактор (TF), ингибиторы активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2)
Адгезионная	Адгезивные молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule, CD54a), ICAM-2 (CD102), молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток (PECAM-1, Platelet/endothelial cell adhesion molecule, CD31), молекула адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1 (Vascular cellular adhesion molecule, CD106); Селектины (Е-селектин, Р-селектин)
Ангиогенная	Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), трансформирующий фактор роста (TGF-β) и другие

Функциональная гетерогенность эндотелия проявляется в том, что в различных отделах сосудистой системы образование указанных факторов отличается. Так, эндотелиоциты легочной артерии содержат больше ангиотензинпревращающего фермента, чем эндотелиоциты мозговых артерий [5]. В легочных артериях и артериолах фактор Виллебранда (vWF) и P-селектин локализуются в тельцах Weibel–Palade, при этом эндотелий легочных капилляров, несмотря на отсутствие телец Weibel–Palade, также экспрессирует и vWF, и P-селектин [6].

Активность эндотелиальной синтазы оксида азота (endothelial NO-synthase, eNOS) в эндотелии артерий выше, чем в эндотелии вен, в них же образуется больше vWF, а также меньше тромбомодулина и рецепторов к протеину С по сравнению с эндотелием вен [7]. В эндотелии эндокарда также отмечается высокая степень экспрессии vWF и eNOS. При этом в эндокардиальных эндотелиоцитах наибольшая концентрация eNOS отмечается в аппарате Гольджи, тогда как в миокардиальных капиллярных эндотелиоцитах eNOS распределена по всей цитоплазме [7].

Определенная направленность гистогенетических процессов, приводящих к дифференциации различных участков сосудистого русла, определяется генетической программой. В связи с этим на формирование эндотелиального фенотипа оказывает влияние комплекс других факторов: местных условий гемодинамики, интенсивности процессов обмена, степени развития функции органов и тканей, а также межклеточное взаимодействие.

Варианты фенотипов эндотелия соответствуют его функциям: в зависимости от метаболизма тех или иных биологически активных веществ могут преобладать барьерный фенотип, про- или противовоспалительный фенотипы, про- или антикоагулянтный фенотипы и так далее [8].

Фенотипические особенности эндотелия артерий и вен

Свойства эндотелия артерий и вен обусловлены избирательной экспрессией генов, приводящей к образованию специфических белков.

Так, в эндотелии артерий присутствуют:

- селективный трансмембранный протеин EPN-B2 [9];
- дельтаподобный лиганд 4 (delta-like ligand 4, Dll4) [10];
- подобная рецептору активина киназа 1 (activin-receptor-like kinase 1, Alk1) [11];
- эндотелиальный PAS домен белка 1 (endothelial PAS domain protein 1, EPAS 1) или фактор 2 альфа,

индуцируемый гипоксией (Hypoxia-inducible factor 2 alpha, HIF-2 α) [12];

- транскрипционные факторы Hey1 и Hey2 [13];

- связанный с мембраной корецептор тирозинкиназных рецепторов для сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular-endothelial growth factor, VEGF) и семафорина нейропилина 1 (neuropilin 1, NRP1) [14];

- децидуальный белок, индуцированный прогестероном (decidual protein induced by progesterone, Depp) [15].

К специфическим белкам венозных эндотелиоцитов относятся:

- нейропилин 2 (neuropilin 2, NRP2) [16];
- эритропоэтинпродуцирующий гепатоцеллюлярный рецептор ((erythropoietin-producing hepatocellular receptor, EphB4) [17];
- транскрипционный фактор II COUP-TFII (расположенный выше по течению промотор овальбумина курицы, Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II) [18].

Семейства рецепторных тирозинкиназ Eph и их мембранно-связанных лигандов эфринов (Ephrins, EPN) имеют широкий профиль экспрессии в эмбриональных и взрослых тканях. Предполагается, что EPN-B2 может играть важную роль при формировании мышечной стенки артерий, поскольку экспрессия этого лиганда отмечается не только на артериальном эндотелии, но и на гладкомышечных клетках и перicyтах. Значение эфринов в ангиогенезе было подтверждено на нокаутных мышцах. У эмбрионов мыши с «нокаутом» гена EFN-B2 наблюдается нарушение кровоснабжения формирующихся органов и тканей, вызванное повреждением кровеносных сосудов [19].

Delta-like 4 (Dll4), или дельтаподобный лиганд 4, является трансмембранным лигандом для Notch-рецепторов и экспрессируется на эндотелии артериальных сосудов и на эндотелии вновь образующихся капилляров. Notch-рецепторы и их лиганды обеспечивают клеточную дифференцировку в процессах миогенеза, нейрогенеза и развития лимфоидной ткани. Показана разнонаправленная регулирующая роль Dll4 в опухолевом ангиогенезе, в частности, в опухолевых клетках Dll4 функционирует как отрицательный регулятор VEGF-стимулированного опухолевого ангиогенеза, уменьшая количество кровеносных сосудов [20].

Эндотелиальный PAS домен белка 1 (endothelial PAS domain protein 1, EPAS 1) или фактор 2 альфа, индуцируемый гипоксией (Hypoxia-inducible factor 2 alpha, HIF-2 α). Основная функция EPAS 1 заключается в регуляции VEGF-индуцированного неоан-

гиогенеза, преимущественно в эндотелии артерий и капилляров в легких, а также в эндотелии капилляров, участвующем в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [21]. Белки семейства HIF участвуют во множественных физиологических реакциях на гипоксию, включая эритроцитоз и обновление легочного сосудистого русла. Появляется все больше сведений о том, что активация HIF является защитным механизмом при ишемических заболеваниях сердца. Установлено, что увеличение экспрессии HIF может способствовать ангиогенезу в ишемизированном миокарде.

Подобная рецептору активина киназа 1 (activin receptor-like kinase 1, ALK1) является частью TGF- β рецепторного комплекса в эндотелиоцитах. ALK1 относится к I типу рецепторов трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor- β , TGF- β) и локализуется в эндотелии артерий. Хотя рецептор I типа и содержит серинтреонин-протеинкиназный домен, он не способен самостоятельно, без рецептора II типа, связывать TGF- β и передавать биологические сигналы. ALK1 в эндотелиальных клетках связывается с TGF- β с помощью TGF- β -RII (рецептор TGF- β II типа). TGF- β 1 сигнальная трансдукция в эндотелиальных клетках является уникальной, поскольку затрагивает пути передачи сигнала, оказывающие противоположное влияние на пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток: классический Smad-зависимый (Sma and Mad related proteins) путь через TGF- β -RII и TGF- β -RI (ALK-5) с последующей активацией Smad2 и Smad3 и TGF- β -RII и ALK-1-опосредованный. Баланс между этими сигнальными путями реализуется через эндоглин (CD105), являющийся одним из рецепторов III типа TGF- β , который блокирует передачу сигнала, инициированного ALK-5, тогда как активирует ALK-1-опосредованный путь [22].

HESR1 (HEY-1/HRT-1/CHF-2/gridlock), HEY-2 (Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif 2), HIF-2 α (Hypoxia-inducible factor 2 alpha) как транскрипционные факторы участвуют в процессе васкуляризации органов и тканей. HESR1 в большом количестве представлен в эндотелии аорты и капилляров. Повышенная экспрессия HESR1 в эндотелиальных клетках ингибирует синтез рецептора VEGF R2, блокируя тем самым формирование сосудистой сети. Роль HEY-2 в васкулогенезе на сегодняшний день до конца не установлена. Показано, что данный транскрипционный фактор участвует в передаче сигналов в эндотелии при формировании сети капилляров [13].

Недавно обнаружен еще один класс экспрессирующихся на клетках эндотелия рецепторов — ней-

ропилины. Семейство нейропилинов (Nrp) состоит из двух гомологичных белков — нейропилина-1 (Nrp1) и нейропилина-2 (Nrp2). Экспрессия Nrp1 присутствует в культурах клеток эндотелия артериального происхождения, а Nrp2 присутствует на эндотелиальных клетках венозного происхождения и эндотелиальных клетках лимфатических сосудов.

С Nrp2, помимо рецепторов VEGF, также связывается VEGF-C (vascular endothelial growth factor C), который был сначала идентифицирован как рецептор семафорина класса 3 и медиатор регуляции действия аксонов [23].

Существует множество данных, указывающих на участие Nrp2 в развитии сосудистой и лимфатической систем. У гомозиготных мутантов по Nrp2 было показано значительное снижение числа мелких лимфатических сосудов и капилляров в пренатальном периоде [16]. Кроме того, серьезные нарушения и дефекты, приводящие к гибели эмбриона, наблюдаемые у мутантных мышей, гомозиготных по Nrp1, усиливаются в результате потери функции Nrp2, что приводит к раннему летальному исходу [24]. Однако роль Nrp2 в модуляции биологических процессов в кровеносных и лимфатических сосудах у взрослых и, в частности, его роль в развитии метастазов пока еще неясны.

Предполагается, что одна из функций Nrp заключается в усилении передачи сигнала VEGFR за счет повышения уровня связывания рецептора VEGF с лигандом [23]. Кроме того, было обнаружено, что sema3F, семафоринный лиганд Nrp2, модулирует поведение эндотелиальных клеток *in vitro* и *in vivo* [25]. Возможно, что Nrp могут функционировать независимо от рецепторов VEGF, либо семафорин действует как модулятор миграции эндотелиальных клеток (EC) [26].

Децидуальный белок, индуцированный прогестероном (decidual protein induced by progesterone, Depp), в большом количестве экспрессируется на эндотелии артериальных сосудов плаценты и яичников. Установлено, что увеличение экспрессии Depp отмечается в эндометрии в середине цикла, в последнюю секреторную фазу и 1-й триместр беременности. Этот белок крайне важен для имплантации эмбриона и формирования плаценты. Также показана регулирующая роль Depp в опухолевом ангиогенезе [15].

Транскрипционный фактор II COUP-TFII (расположенный выше по течению промотор овальбумина курицы, Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II) играет роль в развитии сердца и сосудов, является молекулярным маркером венозного эндотелия. COUP-TFII играет ключевую роль

в венозной дифференцировке эндотелия путем ингибирования экспрессии генов и сигнальных каскадов, необходимых для образования артериального эндотелия, включая NRP1 и Notch, и снимая репрессию с венозных маркеров EphB4 и нейропилина Nrp-2 [18]. Одним из индукторов рецептора COUP-TFII может быть ретиноевая кислота [27].

Венозный (EphB4) и артериальный (EFN-B2) эндотелиальные маркеры являются главными эфринными сигнальными молекулами в ангиогенезе, однако также известно участие EphA2 и EFN-A1 в процессе развития нормальной сосудистой системы [28]. Eph-рецепторы не обладают строгой лигандной специфичностью внутри комплементарного класса эфринов (EPN), за исключением Eph B4, который связывается с высокой аффинностью только с EPN-B2 [9]. Взаимодействие пары EphB4-EFN-B2 является ключевым фактором, определяющим венозно-артериальную специализацию в васкулогенезе и ангиогенезе. Считается, что пара EphB4-EFN-B2 специфична для венозного эндотелия, однако есть данные, свидетельствующие об экспрессии лиганда EFN-B2 на эндотелии капилляров мыши, что опровергает концепцию об отсутствии у капилляров артериальной и венозной специфичности [29].

Таким образом, и артериальный, и венозный эндотелий имеют свои маркеры, позволяющие идентифицировать происхождение эндотелиоцитов. Эндотелий капилляров имеет преимущественно свойства артериального эндотелия.

На формирование артериального и венозного фенотипа эндотелия большое влияние оказывают микроокружение и гемодинамические факторы [30]. Так, в исследованиях, проводимых с культурой эндотелиальных клеток пупочной вены человека, установлено, что при моделировании артериального тока крови венозные эндотелиоциты изменили свой фенотип на артериальный [31]. Шунтирование коронарной артерии является характерным примером, позволяющим оценить потенциальную способность венозного эндотелия к смене фенотипа. Показано, что вены, трансплантированные в артериальное русло, приобретают свойства артерий: происходит утолщение сосудистой стенки, а также уменьшение ее проницаемости [32]. Процесс изменения венозного фенотипа на артериальный первоначально носит адаптивный характер. Если в эксперименте иссеченную подкожную вену нижней конечности человека подвергнуть воздействию артериального тока крови, то в ее эндотелии увеличивается продукция эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и снижается синтез тромбомодулина [33, 34].

Эти и другие исследования свидетельствуют о том, что венозно-артериальная идентичность

в значительной степени обеспечивается действием на эндотелий факторов гемодинамики.

Органная специфичность эндотелия

Роль микроокружения и взаимодействия с другими клетками в формировании функциональной гетерогенности наглядно продемонстрирована в опытах с культивированием эндотелиальных клеток. В этих условиях эндотелий утрачивает свои уникальные свойства. Если эндотелиоциты пупочной вены человека культивировать совместно с астроцитами, то формируется барьерный фенотип эндотелия. Эндотелиальные клетки легочных, почечных, церебральных, коронарных и других сосудов существенно различаются по генной и биохимической специфичности, набору белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров [35].

Особенности эндотелия сосудов мозга

Уникальность структурно-функциональных взаимоотношений эндотелия капилляров и нейрональной ткани в головном мозге сформировала концепцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ образован эндотелиоцитами капилляров и базальной мембраной, к которой со стороны ткани мозга прилежат перициты и астроциты. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что аксоны нейронов, содержащие вазоактивные нейротрансмиттеры и пептиды, также могут вплотную граничить с эндотелиальными клетками [35].

Эндотелиоциты капилляров мозга отличаются от эндотелиальных клеток других органов и тканей. Они обладают уникальными характеристиками. По сравнению с эндотелиальными клетками других органов в эндотелиоцитах мозга содержится в 5–6 раз больше митохондрий. Coomber B. L. и Stewart P. A. (1985) выполнили сравнительный морфометрический анализ эндотелиальных клеток мозговых и мышечных капилляров и выявили, что толщина стенок мозговых капилляров на 39% меньше, чем в других органах. Кроме этого, количество пиноцитозных пузырьков в эндотелиоцитах мозга оказалось в несколько раз меньше, чем в эндотелиальных клетках периферических органов [36, 37].

В отдельных работах появились сообщения и о модулирующем влиянии эндотелиоцитов на астроциты и нейроны. В частности, содержащийся в эндотелиоцитах LIF (фактор, ингибирующий лейкомию) играет роль в дифференциации астроцитов [38]. Кластеры делящихся нейрональных клеток были найдены по соседству с капиллярами, причем 37% данных клеток были иммунореактивны для эндотелиальных маркеров. Таким образом, астроциты и эндотелиоциты взаимно влияют и ре-

гулируют функцию друг друга, а также оказывают определенное влияние и на нейрогенез [39].

Другим очень важным элементом ГЭБ являются перициты. Слой базальной мембраны отделяет перициты как от эндотелиоцитов, так и от отростков астроцитов. Однако выступы, имеющиеся на периците, могут проходить сквозь базальную мембрану. Перициты окружают микрососуды головного мозга, включая капилляры, венулы и мелкие артерии. Один перицит, как правило, окружает значительную часть мозгового капилляра (20–30%) [40]. Перициты, в отличие от астроцитов, могут образовывать контакты с эндотелиальными клетками, аналогичные эндотелио-эндотелиальным «плотным контактам» [41]. Контакт с перицитом имеет каждая 2–4-я эндотелиальная клетка капилляров мозга [42]. Инвагинации участков цитоплазмы одной клетки в другую обеспечивают как механическое связывание, так и обмен веществ между данными клетками [43]. Благодаря этим контактам перициты и эндотелиоциты опосредованно влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга [44].

Известно, что гибель перицитов приводит к формированию эндотелиальной гиперплазии, микроаневризм и микрокровоизлияний в паренхиме мозга [45].

Перициты играют определенную роль в ангиогенезе: за счет селективного ингибирования они регулируют пролиферацию, развитие, перемещение и дифференцировку эндотелиальных клеток [40].

Существуют значительные анатомо-физиологические различия между ГЭБ и барьером «кровь/цереброспинальная жидкость». Барьер «кровь/цереброспинальная жидкость» представлен клетками эндотелия капилляров сосудистого сплетения. Он имеет структурно-функциональные особенности, а именно:

- слой эндотелия капилляров более плотный, чем в других областях капиллярной сети;
- наличие малых пор (диаметр до 20 Å) в слое эндотелиоцитов;
- незначительное количество транспортных систем, что определяет преимущественную одностороннюю направленность работы барьера [46].

Строение и функции мозговых сосудов, помимо капиллярной сети, имеют еще ряд особенностей [47]. Так, артерии мягкой мозговой оболочки выстланы эндотелием толщиной в 5–7 раз больше, чем в капиллярах. Одновременно с этим эндотелий внутримозговых артерий тоньше и содержит большее число пиноцитозных пузырьков и транспортных энзимов, что указывает на более высокую проницаемость последнего. Интересно, что

транспортная активность закономерно возрастает в эндотелии от артерий мягкой мозговой оболочки и капилляров до мелких артерий и артериол паренхимы головного мозга. Структура эндотелиоцитов церебральных вен также подтверждает их высокую транспортную активность (главным образом в отношении воды) — это многочисленные микроворосы на поверхности клеток и везикулы, вакуоли в их цитоплазме.

Таким образом, отличительная особенность в строении эндотелия церебральных капилляров, а именно уплотненные межклеточные контакты, многочисленные и более мелкие пиноцитозные пузырьки, мелкие интрацеллюлярные поры, обеспечивают столь важную возможность избирательного разнонаправленного обмена, характерного для ГЭБ. Реализация данной функции происходит в результате тесного взаимодействия эндотелия мозговых капилляров с перицитами и астроцитами.

Особенности эндотелия сосудов сердца и эндокарда

Основные структурно-функциональные различия характерны для эндотелия эндокарда и миокардиальных капилляров.

Эндокардиальные эндотелиоциты отличаются более крупным размером, их поверхность, обращенная в полость сердца, снабжена множеством микроворсинок. Эндотелий люминальной поверхности сердца содержит много трабекул и бороздок, а также большое количество плотных и щелевых контактов, что значительно увеличивает площадь эндокарда. Эндокардиальный эндотелий в отличие от капиллярного эндотелия характеризуется экспрессией коннексинов CX43, CX40 и CX37 (коннексины — политопные интегральные мембранные белки, кодирующие мембранные щелевые мостики) [48]. По сравнению с эндотелием миокардиальных капилляров у эндокардиального эндотелия есть более сложные межклеточные трабекулы и незначительное количество везикул. На эндотелии эндокарда отмечается высокая экспрессия vWF и eNOS, причем в эндокардиальных эндотелиоцитах наибольшая концентрация eNOS отмечается в аппарате Гольджи, тогда как в миокардиальных капиллярных эндотелиоцитах eNOS распределена по всей цитоплазме [49–52].

Различия в экспрессии генов в эндотелиоцитах имеются даже в границах двух поверхностей аортального клапана. Так, со стороны аорты эндотелиальные клетки экспрессируют коннексин Cx43, vWF и костный морфогенетический белок (bone morphogenetic protein 4, BMP4), который относится к семейству протеиназ. На внутренней поверхности

сти клапана эндотелиоциты экспрессируют eNOS, BMP1, BMP6, лиганд хемокиновых рецепторов CCL13 и ангиогенный фактор pleitrophin [53, 54].

Миокардиальные капилляры выстланы непрерывным эндотелием, находящимся в близком контакте с кардиомиоцитами. Расстояние между капиллярными эндотелиоцитами и кардиомиоцитами составляет около 1 μm , что обеспечивает оптимальное снабжение миокарда кислородом и питательными веществами [55]. Взаимодействие между капиллярным эндотелием и кардиомиоцитами необходимо для регуляции сокращения последних, так как оксид азота, образующийся в эндотелии, оказывает отрицательное инотропное действие [56].

Между кардиомиоцитами и капиллярными эндотелиоцитами существует двунаправленная перекрестная связь [48]. Эндотелиоциты капилляров продуцируют тромбоцитарный фактор роста (PDGF-B), под действием которого кардиомиоциты высвобождают VEGF и PDGF-AB, а также межклеточный транскрипционный фактор STAT 3 (signal transducers and activators of transcription), который вовлекается в регуляцию экспрессии паракринных факторов и обеспечивает взаимную передачу сигналов между кардиомиоцитами и эндотелиоцитами [57].

Эти межклеточные взаимодействия играют важную роль в процессе развития сердца. Было установлено, что отсутствие эндотелий-специфичного PDGF-A приводит к аномалиям развития миокарда [57]. У трансгенных мышей, нокаутных по кардиомиоцит-специфичному VEGF-A (vascular endothelial growth factor A), формируется более тонкая межжелудочковая перегородка по сравнению с мышами дикого типа [58]. Удаление кардиомиоцит-опосредованного STAT 3 приводит к уменьшению капилляризации миокарда без изменений плотности и резистентности коронарных сосудов [59]. При этом у нокаутных мышей и мышей дикого типа не отмечалось различий в экспрессии HIF-2 α , VEGF и FGF-2 (фактор роста фибробластов), что указывает на участие других генов кардиомиоцитов в паракринной регуляции процесса капилляризации миокарда [60].

Исследования, проводимые на трансгенных мышцах, показали важность кардиомиоцит-опосредованных сигналов, регулирующих экспрессию генов, специфичных для эндотелия кардиальных капилляров, артерий, артериол и венул [61]. Так, в эндотелии артериол отмечается высокое содержание щелочной фосфатазы, тогда как в эндотелии венул повышается активность дипептидилпептидазы. Связанная с рецептором тирозиновая фосфатаза (receptor-like protein tyrosine phosphatase

mu, RPTPmu) экспрессируется только на эндотелии сердечных капилляров и артерий [62, 63].

Таким образом, наличие паракринного и аутокринного взаимодействия между миокардиальными капиллярными эндотелиоцитами и кардиомиоцитами регулирует метаболизм сердца, его рост, ритм и сократимость, а также способствует поддержанию структуры и функции микроциркуляторного русла миокарда.

Особенности эндотелия сосудов легких

В течение всего внутриутробного периода легкие практически не выполняют функции газообмена. Эта функция принадлежит плаценте. Через сосуды легкого в этот период проходит относительно небольшое количество крови, обеспечивающее лишь обмен самих легких. После рождения с переключением газообменной функции на легкие происходит быстрая трансформация сосудов малого круга: уменьшается тонус сосудов малого круга, падает гемодинамическое сопротивление и увеличивается кровоток через легочные сосуды. В течение 2–3 недель после рождения сосуды малого круга из сосудов с преимущественно мышечной стенкой превращаются в артерии и вены эластического типа. Сосуды этого типа, как известно, являются магистральями, распределяют крупные потоки крови и имеют низкое гемодинамическое сопротивление. Если гемодинамические условия не изменяются и не возникает (в эксперименте, при некоторых врожденных пороках сердца) разность давлений в малом и большом кругах, структурные изменения, подобные описанным выше, не имеют места [64].

Динамика изменений сосудов малого круга наглядно иллюстрирует широкие рамки генетической программы развития сосудов, взаимовлияние структурных и гемодинамических факторов в ходе постнатального развития сосудов, возможность радикальных перестроек сосудистой стенки в ходе индивидуального развития.

Эндотелий, выстилающий сосуды легких, значительно отличается от системного эндотелия ультраструктурно и функционально. Кровеносные капилляры располагаются в толще альвеолярной стенки, то есть отделены от воздуха альвеол альвеолоцитами. Эндотелий альвеолярных капилляров, в отличие от эндотелия бронхиальных кровеносных капилляров, образует сплошную фенестрированную выстилку сосудов. Толщина эндотелиоцита в области ядра составляет 3–5 μm , внеядерная часть цитоплазмы эндотелиоцитов имеет толщину 200–500 нм, но может истончаться до 100 нм [65]. Эндотелиоциты в легочной паренхиме являются

наиболее часто встречающейся клеткой (на эндотелий капилляров приходится 40% от всех клеток паренхимы легких).

Соответственно, эндотелий легочных сосудов имеет значительные метаболические отличия от эндотелия сосудов других органов. Так, ангиотензин-превращающий фермент экспрессируется в 100% эндотелиоцитов легочных капилляров по сравнению с 10% в капиллярах большого круга кровообращения [66].

В сосудах легких, как известно, происходит интенсивная адгезия лейкоцитов (маргинальный пул). Показано, что межклеточная молекула адгезии (ALCAM, или CD166) экспрессируется на эндотелии капилляров легких и отсутствует на эндотелии крупных легочных артерий и вен у крыс [67]. Альвеолярные капиллярные эндотелиоциты экспрессируют и другие молекулы адгезии — PECAM-1/CD31 и CD34 [68].

В эндотелии легочных артерий и артериол vWF и P-селектин локализируются в тельцах Weibel–Palade. Секреция стимулированным эндотелием vWF играет важную роль в тромбообразовании, а экспрессия P-селектина обеспечивает трансмиграцию нейтрофилов. Парадоксальным является тот факт, что, несмотря на отсутствие телец Weibel–Palade в эндотелии легочных капилляров, он способен к экспрессии vWF и P-селектина [6]. Патогенетическое значение этого наблюдения до конца не установлено. Однако эти данные обсуждаются в настоящее время в контексте таких заболеваний, как васкулиты и пневмония, поскольку при данной патологии имеет место стимуляция секреции vWF и P-селектина в эндотелии легочных артерий и капилляров. Вследствие структурных особенностей легочного кровообращения и свойств нейтрофилов время их циркуляции увеличено в капиллярах легкого по сравнению с другими участками сосудистого ложа. Также установлено, что на эндотелии легочных капилляров представлен ряд мембранных специфических белков (например, аминокептидаза P и аннексин A1), что характерно именно для легочного эндотелия [69].

При культивировании эндотелиоцитов, полученных из артериальных и капиллярных сосудов легких крыс, отмечались следующие различия: снижение основной и обусловленной воспалением проницаемости для растворенных веществ в капиллярных эндотелиоцитах и гидравлической проводимости, которые сохранялись после множественных клеточных пассажей [70, 71]. Эти результаты позволяют предположить, что свойства легочных артериальных и капиллярных эндотелиоцитов запрограммированы генетически [67]. Эндотелий

бронхиальной сосудистой сети также обладает характерными особенностями. В частности, эндотелий капилляров бронхов отличается повышенной проницаемостью по сравнению с эндотелием бронхиальной артерии, как изначально, так и в ответ на действие брадикинина и тромбина [72]. Эндотелиальные клетки капилляров бронхов более восприимчивы к взаимодействию с лейкоцитами, хотя в капиллярах циркулирует меньшее количество лейкоцитов по сравнению с легочными капиллярами. Это можно объяснить широким диаметром бронхиальных капилляров и повышенным давлением крови в бронхиальных сосудах. Кроме того, интерстиций вокруг капилляров бронхов, по сравнению с легочной тканью, содержит большое количество клеток, включая макрофаги и фибробласты. По сравнению с капиллярами легких капиллярный эндотелий бронхов содержит меньшее количество кавеол [73].

Специфика эндотелия сосудов печени

Эндотелий, выстилающий сосудистое русло печени, отличается большим фенотипическим разнообразием.

Структурно-функциональные различия характерны для эндотелия в области перехода портальной вены в терминальные портальные венулы: эндотелий приобретает вытянутую форму, отмечаются отсутствие фенестр и появление микроворсинок. В месте, где терминальные венулы впадают в печеночные синусоиды, эндотелий становится гладким, увеличивается в размере и содержит много актиновых волокон, вместе с клетками Ито формируя сфинктер, регулирующий кровоток в синусе. Артериолы печеночной артерии также впадают в синусоиды. Перепад давления на стыке между артериолой и синусоидами регулируется с помощью прекапиллярного сфинктера, который состоит из высокого эндотелия и гладкомышечных клеток [74].

Фенестрированные участки эндотелиоцитов, образующих стенку синусоидов, имеют диаметр 0,1 мкм и служат биологическим фильтром между синусоидальной кровью и плазмой, заполняющей пространство Диссе. Эндотелиальные клетки имеют подвижный цитоскелет, который поддерживает и регулирует их размеры [75]. Эти «печеночные сита» фильтруют макромолекулы различного размера. Через них не проходят крупные, насыщенные триглицеридами хиломикроны, а более мелкие, бедные триглицеридами, но насыщенные холестерином и ретинолом остатки могут проникать в пространство Диссе [76].

Синусоидальные эндотелиальные клетки активно удаляют из кровообращения макромоле-

кулы и мелкие частицы с помощью рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Они несут поверхностные рецепторы к гиалуроновой кислоте (главный полисахаридный компонент соединительной ткани), хондроитинсульфату и гликопротеину, содержащему на конце маннозу, а также рецепторы типа II и III к фрагментам Fc IgG и рецептор к белку, связывающему липополисахариды [77].

Эндотелиальный покров синусоидов печени характеризует микрогетерогенность. Например, от перипортальных до центрально-лобулярных регионов отмечается уменьшение диаметра фенестр и одновременное увеличение числа пор синусоидального эндотелия [78]. В перипортальном синусоидальном эндотелии крыс увеличена экспрессия кавеолина-1 (мембранного белка рецептор-независимого эндоцитоза) [79].

В печени человека на эндотелии перипортальной области представлен CD34 (антиген, связывающийся с L-селектином), тогда как другой антиген CD105 (эндоглин) присутствует только на синусоидальном эндотелии в непосредственной близости от портальных вен [80]. Другой отличительной чертой эндотелия синусоидальных капилляров человека является наличие поверхностного антигена CD45, классического маркера гемопоэтических клеток.

Синусоидальные эндотелиоциты в перипортальной области экспрессируют большое количество маннозных рецепторов и эффективно выполняют функцию утилизации апоптотических периферических лимфоцитов [81]. Интересно, что гепатоциты также отличаются гетерогенностью в отношении экспрессии генов в зависимости от их местоположения относительно портальной и центральной вен (так называемая зональная гетерогенность). Вероятно, эти фенотипические различия возникают благодаря сигналам, полученным от эндотелиоцитов, выделяющих центральную вену [82].

Звездчатые клетки печени (липоциты, клетки Ито, жиронакапливающие клетки печени) являются печеночным эквивалентом перицитов, участвующими вместе с эндотелиоцитами в регуляции синусоидального кровотока [74].

Эндотелий печени зависит от влияния окружающих клеток. Так, активация клеток Купфера (например, липополисахаридом) тормозит поглощение гиалуроновой кислоты эндотелиальными клетками. Этот эффект, возможно, опосредуется лейкотриенами [83]. Эндотелиоциты синусоидов продуцируют фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor), обеспечивающего путем паракринного воздействия пролиферацию гепатоцитов [84]. Гепатоциты в свою очередь выделяют VEGF, который,

связываясь с рецептором VEGF 2-го типа (VEGF receptor-2; Flk-1/KDR), способствует пролиферации эндотелия. Показано, что VEGF может участвовать в печеночной регенерации через VEGF рецептор-1 (Flt-1) путем паракринного действия синтезированных в эндотелии интерлейкина-6 и фактора роста гепатоцитов [85].

Таким образом, синусоидальный эндотелий обладает уникальными функциями (является высокопропускной системой, способной очищать кровь от содержащихся в ней коллоидов и токсических макромолекул, играет важную роль в регенерации печени, обеспечивает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов). Все эти процессы управляются паракринными сигналами с прилегающих клеток, включая гепатоциты, фибробласты, лимфоциты и другое. Эти паракринные сигналы поддерживают фенотип и функцию синусоидального эндотелия.

Особенности эндотелия сосудов почек

Так же, как и в печени, микроциркуляторное русло почек отличается большим фенотипическим разнообразием.

Фильтрационный барьер почки состоит из трех компонентов: внутреннего слоя фенестрированного эндотелия, гломерулярной базальной мембраны и наружного слоя отростков ножек подоцитов [86]. Эндотелиоциты гломерулярных капилляров максимально уплощены, за исключением области, содержащей ядро. Уплощенная часть клетки содержит не затянутые диафрагмой фенестры (овальные окна) полигональной формы диаметром 70 нм, суммарно занимающие примерно 30% всей поверхности эндотелия [87]. В отличие от фенестрированного эндотелия других локализаций (представленного в том числе в соседних перитубулярных капиллярах), поры гломерулярного эндотелия не имеют диафрагмы, то есть они постоянно открыты. Закрытые поры найдены только на концевом фрагменте эфферентной артериолы. Также эндотелий гломерулярных капилляров не содержит мембранный гликопротеин PV-1 — белок, ассоциированный с везикулами плазмалеммы (plasmalemma vesicle associated protein), являющийся основным компонентом диафрагм фенестрированного эндотелия перитубулярных капилляров почек, поджелудочной железы и мозгового слоя надпочечников [88]. В условиях *in vivo* человеческие гломерулярные эндотелиоциты равномерно экспрессируют PECAM-1/CD31 и CD34, но не экспрессируют фактор Виллебранда (vWF) [68].

Важная роль в поддержании барьерной функции принадлежит взаимодействию гломерулярного эндотелия с подоцитами. Показано, что удаленные VEGF-A, который в клубочках экспрессируется

на подоцитах, приводит к значительным структурным изменениям, в результате чего эндотелий клубочковых капилляров утрачивает свою барьерную функцию [89]. Взаимодействие между мезангиальными клетками и эндотелием гломерулярных капилляров имеет важное значение для пролиферации эндотелия, неоваскуляризации и механической стабильности капилляров [90].

Из гломерулярных капилляров почечного тельца кровь поступает в выносящую артериолу, которая образует вторичную капиллярную систему, окружающую канальцы. У юкстамедуллярных нефронов выносящая артериола переходит в прямые сосуды (*vasa recta*), обеспечивающие кровоснабжение мозгового вещества почки (нисходящие прямые сосуды, *descending vasa recta*, DVR) и восходящие вены — *ascending veins* (*ascending vasa recta*, AVR) [91]. *Vasa recta* — единственные сосуды, обслуживающие мозговое вещество почки. Эти сосуды обеспечивают как реабсорбционно-секреторную функцию, так и метаболические потребности клеток мозгового вещества почки.

В отличие от эндотелия восходящей части прямых сосудов (AVR), эндотелий нисходящей части прямых сосудов (DVR) является непрерывным и не имеет фенестр.

В соответствии с функциональной гетерогенностью эндотелиоцитов на различных участках микроциркуляторного русла почки представлены разнообразные молекулярные маркеры. Например, иммунореактивность eNOS значительно выше в эндотелии *vasa recta* по сравнению с эндотелием клубочков и перитубулярных капилляров [92].

В зависимости от характера сосудистой сети на эндотелии почечных капилляров отмечается изменение экспрессии интегральных мембранных белков, образующих щелевые межклеточные контакты. Так, коннексины 37 и 40 представлены на эндотелии приводящих, но не отводящих артериол почек мыши, коннексин-43 — и в приводящих, и в отводящих артериолах, и ни один из перечисленных коннексинов не экспрессируется на эндотелии гломерулярных капилляров [93].

На эндотелии *vasa recta* присутствуют белки клаудин-10 и клаудин-15, которые не представлены на эндотелии афферентных и эфферентных артериол [94]. Транспортёр мочевины UT-B1 (*facilitated urea transporter*) и аквапорин-1 (AQ1) специфично представлены на эндотелии дистального отдела DVR в месте, где этот сосуд соединяется с капиллярным сплетением, прежде чем сформировать AVR [95]. В дополнение к AQ1 и UT-B эндотелиоциты DVR специфично экспрессируют структуры, участвующие в транспорте катионов — TRPC-4

(ионные каналы 4-го типа с транзиторным рецепторным потенциалом, *transient receptor potential channels-4*) и изоформу NHERF-2 (регуляторный фактор 2 Na^+/H^+ обменника, *Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor-2*) [96]. В иммуногистохимических исследованиях доказана экспрессия белков TRPC-4 и NHERF-2 не только в эндотелиальных клетках, но и в перицитах.

Таким образом, на формирование эндотелиального фенотипа и функциональной гетерогенности эндотелиоцитов оказывает влияние комплекс факторов: местные условия гемодинамики, интенсивность процессов обмена веществ, степень функциональной активности органов и тканей, а также межклеточное взаимодействие.

Варианты фенотипов эндотелия соответствуют его функциям: в зависимости от доминирования той или иной функции выделяют следующие фенотипы: барьерный, про- и противовоспалительный, про- и антикоагулянтный, вазоконстрикторный и другие.

Активация эндотелия или его повреждение могут привести к изменениям фенотипических особенностей.

Знание механизмов формирования различных популяций эндотелиальных клеток позволит получать из стволовых клеток специализированные типы эндотелия, которые можно использовать, например, при лечении ишемии, при создании протезов кровеносных сосудов и так далее. В частности, при разработке клеточно-наполненных сосудистых трансплантатов используют стволовые клетки костного мозга, мезенхимальные стволовые клетки, клетки-предшественники эндотелия, а также эндотелиальные клетки, выделенные из артерий и вен (например, пупочной вены) [97, 98].

Одно из условий успешного функционирования тканеинженерного сосудистого трансплантата — его правильная интеграция в окружающие ткани, поэтому выбирать источник клеток для формирования тканеинженерного сосудистого трансплантата необходимо с учетом данных о гетерогенности и тканеспецифичности.

В ряде работ на модели ишемизированной задней конечности иммунодефицитных мышей оценивали регенеративный потенциал разных типов клеток человека, применяемых и потенциально перспективных для применения в клинической практике: эндотелия пупочной вены (HUVEC), эндотелиальных производных клеток костного мозга, дифференцированных в эндотелиальном направлении производных эмбриональных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Самые низкие показатели при оценке ревазуляризации

ишемизированной конечности демонстрировали клетки HUVEC [99, 100]. Наиболее высокие показатели выявлялись при одновременном введении в ишемизированную конечность эндотелиальных, гладкомышечных клеток и перицитов. Это доказывает значение взаимодействия эндотелиальных и гладкомышечных клеток в ангиогенезе.

Эндотелиальные клетки и их предшественники также могут быть задействованы в регенерации печени, легких, почки, поджелудочной железы и сердца [101–103]. При исследовании регенеративного потенциала эндотелиальных клеток необходимо учитывать их гетерогенность и тканеспецифичность. Предполагают, что эндотелиальные клетки способны вырабатывать ангиокринные факторы, которые обеспечивают регенерацию поврежденного органа, способствуя активации, привлечению и дифференцировке региональных стволовых клеток.

Избирательное воздействие на эндотелий с учетом фенотипических особенностей можно рассматривать как новое направление патогенетической терапии для лечения эндотелиальных дисфункций. Таргетная терапия как вид молекулярной медицины направлена на обеспечение прецизионного воздействия на рецепторы эндотелия, ответственные за адгезию лейкоцитов, ангиогенез и так далее.

Кроме того, понимание гетерогенности эндотелия может позволить использовать это при диагностике локализации повреждения сосудов, например, при оценке маркеров на циркулирующих десквамированных эндотелиоцитах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Florey HW. The endothelial cell. *Br Med J*. 1966;2(5512):487–90.
2. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: structure, function, and mechanisms. *Circ Res*. 2007;100(2):158–73. doi:10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
3. Шевченко Н. А. Эндотелий магистральных сосудов млекопитающих и его место в системе тканей. *Арх. нат. гистол. и эмбриол.* 1967;53(12):3–18. [Shevchenko NA. Endothelium of the major vessels in mammals and its place in the system of tissues. *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii = Archives of Anatomy, Histology and Embriology*. 1967;53(12):3–18. In Russian].
4. Garlanda C, Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells. Specific markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(7):1193–202. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.7.1193>
5. Baudin B, Berard M, Carrier JL, Legrand Y, Drouet L. Vascular origin determines angiotensin I-converting enzyme expression in endothelial cells. *Endothelium*. 1997;5(1):73–84.
6. Ochoa CD, Wu S, Stevens T. New developments in lung endothelial heterogeneity: von Willebrand factor, P-selectin, and the Weibel–Palade body. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(3):301–8. doi:10.1055/s-0030-1253452
7. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev*. 2003;83(1):59–115. doi:10.1152/physrev.00017.2002
8. Rosendorff C. *Essential cardiology: principles and practice* (2nd ed.). Totowa NJ: Humana Press; 2005. p. 865.
9. Gale NW, Baluk P, Pan L, Kwan M, Holash J, DeChiara TM et al. Ephrin-B2 selectively marks arterial vessels and neovascularization sites in the adult, with expression in both endothelial and smooth-muscle cells. *Dev Biol*. 2001;230:151–60. doi:10.1006/dbio.2000.0112
10. Krebs LT, Xue Y, Norton CR, Shutter JR, Maguire M, Sundberg JP et al. Notch signaling is essential for vascular morphogenesis in mice. *Genes Dev*. 2000;14(11):1343–52.
11. Seki T, Yun J, Oh SP. Arterial endothelium-specific activin receptor-like kinase 1 expression suggests its role in arterialization and vascular remodeling. *Circ Res*. 2003;93(7):682–9. doi:10.1161/01.RES.0000095246.40391.3B
12. Tian H, McKnight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev*. 1997;11(1):72–82. doi:10.1101/gad.11.1.72
13. Nakagawa O, Nakagawa M, Richardson JA, Olson EN, Srivastava D. HRT1, HRT2, and HRT3: a new subclass of bHLH transcription factors marking specific cardiac, somitic, and pharyngeal arch segments. *Dev Biol*. 1999;216(1):72–84. doi:10.1006/dbio.1999.9454
14. Mukoyama YS, Gerber HP, Ferrara N, Gu C, Anderson DJ. Peripheral nerve-derived VEGF promotes arterial differentiation via neuropilin 1-mediated positive feedback. *Development*. 2005;132(5):941–52. doi:10.1242/dev.01675
15. Shin D, Anderson DJ. Isolation of arterial-specific genes by subtractive hybridization reveals molecular heterogeneity among arterial endothelial cells. *Dev Dyn*. 2005;233(4):1589–1604. doi:10.1002/dvdy.20479
16. Yuan L, Moyon D, Pardanaud L, Bréant C, Karkkainen MJ, Alitalo K et al. Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. *Development*. 2002;129(20):4797–806.
17. Gerety SS, Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Symmetrical mutant phenotypes of the receptor EphB4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development. *Mol Cell*. 1999;4(3):403–14. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80342-1
18. You LR, Lin FJ, Lee CT, DeMayo FJ, Tsai MJ, Tsai SY. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. *Nature*. 2005;435(7038):98–104. doi:10.1038/nature03511
19. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell*. 1998;93(5):741–53. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81436-1
20. Jubb AM, Turley H, Moeller HC, Steers G, Han C, Li J-L et al. Expression of delta-like ligand 4 (Dll4) and markers of hypoxia in colon cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(10):1749–57. doi:10.2353/ajpath.2010.090908
21. Chavez JC, Agani F, Pichiule P, LaManna JC. Expression of hypoxia inducible factor — 1 in the brain of rats during chronic hypoxia. *J Appl Physiol*; 2000;89(5):1937–42.
22. Vecchia L, Olivieri C, Scotti C. Activin receptor-like kinase 1: a novel antiangiogenesis target from TGF- β family. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(10):1398–406.
23. Favier B, Alam A, Barron P, Bonnin J, Laboudie P, Fons P et al. Neuropilin-2 interacts with VEGFR-2 and VEGFR-3 and

promotes human endothelial cell survival and migration. *Blood*. 2006;108(4):1243–50. doi:10.1182/blood-2005-11-4447

24. Takashima S, Kitakaze M, Asakura M, Asanuma H, Sanada S, Tashiro F et al. Targeting of both mouse neuropilin-1 and neuropilin-2 genes severely impairs developmental yolk sac and embryonic angiogenesis. *PNAS*. 2002;99(6):3657–62. doi:10.1073/pnas.022017899

25. Bielenberg DR, Hida Y, Shimizu A, Kaipainen A, Kreuter M, Kim CC et al. Semaphorin 3F, a chemorepellent for endothelial cells, induces a poorly vascularized, encapsulated, nonmetastatic tumor phenotype. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1260–71. doi:10.1172/JCI21378

26. Pan Q, Chanthery Y, Liang WC, Stawicki S, Mak J, Rathore N et al. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor growth. *Cancer Cell*. 2007;11(1):53–67. doi:10.1016/j.ccr.2006.10.018

27. Kruse SW, Suino-Powell K, Zhou XE, Kretschman JE, Reynolds R, Vornrhein C et al. Identification of COUP-TFII orphan nuclear receptor as a retinoic acid-activated receptor. *PLoS Biol*. 2008;6(9): e227. doi:10.1371/journal.pbio.0060227

28. Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(3):165–180. doi:10.1038/nrc2806

29. Kida Y, Ieronimakis N, Schrimpf C, Reyes M, Duffield JS. Ephrin B2 reverse signaling protects against capillary rarefaction and fibrosis after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4):559–72. doi:10.1681/ASN.2012080871

30. Moyon D, Pardanaud L, Yuan L, Bréant C, Eichmann A. Plasticity of endothelial cells during arterial-venous differentiation in the avian embryo. *Development*. 2001;128(17):3359–70.

31. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(41):14871–6. doi:10.1073/pnas.0406073101

32. Kwei S, Stavrakis G, Takahas M, Taylor G, Folkman MJ, Gimbrone MA Jr et al. Early adaptive responses of the vascular wall during venous arterialization in mice. *Am J Pathol*. 2004;164(1):81–9. doi:10.1016/S0002-9440(10)63099-4

33. Golledge J, Turner RJ, Harley SL, Springall DR, Powell JT. Circumferential deformation and shear stress induce differential responses in saphenous vein endothelium exposed to arterial flow. *J Clin Invest*. 1997;99(11):2719–26. doi:10.1172/JCI119461

34. Gosling M, Golledge J, Turner RJ, Powell JT. Arterial flow conditions downregulate thrombomodulin on saphenous vein endothelium. *Circulation*. 1999;99(8):1047–53. https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.8.1047

35. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiology*. 1997;20(11 Suppl 2):3–10.

36. Coomber BL, Stewart PA. Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. *Microvasc Res*. 1985;30(1):99–115. http://dx.doi.org/10.1016/0026-2862(85)90042-1

37. Meisenberg G, Simmons WH. Peptides and blood-brain barrier. *Life Sci*. 1993;32(23):2611–23.

38. Mi H, Haeberle H, Barres BA. Induction of astrocyte differentiation by endothelial cells. *J Neurosci*. 2001;21(5):1538–47.

39. Chen Y, Swanson RA. Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(2):137–49. doi:10.1097/01.WCB.0000044631.80210.3C

40. Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J Neurosci Res*. 1998;53(6):637–44.

41. Рябухин И. А., Дмитриева Т. Б., Чехонин В. П. Гемато-энцефалический барьер (ч. I). Эмбриогенез, клеточная

и субклеточная биология плотных контактов эндотелиоцитов. *Нейрохимия*. 2003;20:12–23. [Rjabukhin IA, Dmitrieva TB, Chekhonin VP. Blood Brain Barrier (Part 1). Embriomorphogenesis, cellular biology and protein structure of the endothelial tight junctions. *Neurokhimija = Neurochemistry*. 2003;20:12–23. In Russian].

42. Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol*. 1972;145(1):61–83. doi:10.1002/cne.901450105

43. Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y, Ishida Y. Immunohistochemical study of the early human fetal brain. *Acta Neuropathol*. 1988;76(2):128–34. doi:10.1007/BF00688096

44. Stewart PA, Hayakawa K. Early ultrastructural changes in blood-brain barrier vessels of the rat embryo. *Brain Res Dev Brain Res*. 1994;78(1):25–34.

45. Begley DJ. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol Ther*. 2004;104(1):29–45. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.08.001

46. Wakai S, Hirokawa N. Development of blood-cerebrospinal fluid barrier to horseradish peroxidase in the avian choroidal epithelium. *Cell Tissue Res*. 1981;214(2):271–8. doi:10.1007/BF00249211

47. Жулев Н. М., Пустозеров В. Г., Жулев С. Н. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов. СПб.: Невский диалект, 2002. С. 384. [Zhulev NM, Pustozеров VG, Zhulev SN. Cerebrovascular diseases. Prevention and treatment of strokes. SPb.: Nevskiy dialect; 2002. p. 384. In Russian].

48. Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ, De Keulenaer GW, Sys SU. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res*. 1998;38(2):281–90. doi:https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00044-3

49. Aird WC. Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl 1):118–29. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x

50. Andries LJ, Brutsaert DL, Sys SU. Nonuniformity of endothelial constitutive nitric oxide synthase distribution in cardiac endothelium. *Circ Res*. 1998;82(2):195–203.

51. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K et al. Down regulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002;106(22):2854–8. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000039327.11661.16

52. Yamamoto K, de Waard V, Fearn C, Loskutoff DJ. Tissue distribution and regulation of murine von Willebrand factor gene expression in vivo. *Blood*. 1998;92(8):2791–801.

53. Butcher JT, Tressel S, Johnson T, Turner D, Sorescu G, Jo H et al. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(1):69–77. doi:10.1161/01.ATV.0000130462.50769.5a

54. Wunsch AM, Little CD, Markwald RR. Cardiac endothelial heterogeneity defines valvular development as demonstrated by the diverse expression of JB3, an antigen of the endocardial cushion tissue. *Dev Biol*. 1994;165(2):585–601. doi:10.1006/dbio.1994.1278

55. Hsieh PC, Davis ME, Lisowski LK, Lee RT. Endothelial-cardiomyocyte interactions in cardiac development and repair. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:51–66. doi:10.1146/annurev.physiol.68.040104.124629

56. Narboneva DA, Vukmirovic R, Davis ME, Kamm RD, Lee RT. Endothelial cells promote cardiac myocyte survival and spatial reorganization: implications for cardiac regeneration. *Circulation*. 2004;110(8):962–8. doi:10.1161/01.CIR.0000140667.37070.07

57. Bjarnegard M, Enge M, Norlin J, Gustafsdottir S, Fredriksson S, Abramsson A et al. Endothelium-specific ablation of PDGF-B leads to pericyte loss and glomerular, cardiac and

- placental abnormalities. *Development*. 2004;131(8):1847–1857. doi: 10.1242/dev.01080
58. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP, Van Bruggen N, Bunting S, Ruiz-Lozano P et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(10):5780–5. doi:10.1073/pnas.091415198
59. Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Fuchs M, Kaminski K, Schaefer A, Schieffer B et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth, control of interstitial matrix deposition, and heart protection from ischemic injury. *Circ Res*. 2004;95(2):187–95. doi:10.1161/01.RES.0000134921.50377.61
60. Barouch LA, Harrison RW, Skaf MW, Rosas GO, Cappola TP, Kobeissi ZA et al. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. *Nature*. 2002;416(6878):337–9. doi:10.1038/416005a
61. Aird WC, Edelberg JM, Weiler-Guettler H, Simmons WW, Smith TW, Rosenberg RD. Vascular bed-specific expression of an endothelial cell gene is programmed by the tissue microenvironment. *J Cell Biol*. 1997;138(5):1117–24. doi:10.1083/jcb.138.5.1117
62. Gao M, Shirato H, Miyasaka K, Koyama T. Effect of irradiation on enzymes of the capillary bed in rat ventricles. *Adv Exp Med Biol*. 2003;530:527–33.
63. Koop EA, Lopes SM, Feiken E, Bluysen HA, van der Valk M, Voest EE et al. Receptor protein tyrosine phosphatase mu expression as a marker for endothelial cell heterogeneity; analysis of RPTPmu gene expression using LacZ knock-in mice. *Int J Dev Biol*. 2003;47(5):345–54.
64. Волкова О. В., Пекарский М. Н. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. С. 414. [Volkova OV, Pekarskii MN. Embryogenesis and age histology of human internal organs. Moscow: Medicine, 1976. P. 414. In Russian].
65. Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates determining rate of exchange of gases in the human lung with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol*. 1957;11(2):290–302.
66. Balyasnikova IV, Metzger R, Visintine DJ, Dimasius V, Sun ZL, Berestetskaya YV et al. Selective rat lung endothelial targeting with a new set of monoclonal antibodies to angiotensin I-converting enzyme. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(4):251–67. doi:10.1016/j.pupt.2004.12.008
67. Gebb S, Stevens T. On lung endothelial cell heterogeneity. *Microvasc Res*. 2004;68(1):1–12. doi:10.1016/j.mvr.2004.02.002
68. Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*. 2006;54(4):385–95. doi: 10.1369/jhc.4A6514.2005
69. Oh P, Li Y, Yu J, Durr E, Krasinska KM, Carver LA et al. Subtractive proteomic mapping of the endothelial surface in lung and solid tumours for tissue-specific therapy. *Nature*. 2004;429(6992):629–35. doi: 10.1038/nature02580
70. Kelly JJ, Moore TM, Babal P, Diwan AH, Stevens T, Thompson WJ. Pulmonary microvascular and macrovascular endothelial cells: differential regulation of Ca²⁺ and permeability. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt 1):810–819.
71. Parker JC, Stevens T, Randall J, Weber DS, King JA. Hydraulic conductance of pulmonary microvascular and macrovascular endothelial cell monolayers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(1):30–7. doi: 10.1152/ajplung.00317.2005
72. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:623–661. doi:10.1146/annurev.physiol.67.040403.102229
73. Moldobaeva A, Wagner EM. Heterogeneity of bronchial endothelial cell permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(3):520–27. doi:10.1152/ajplung.00451.2001
74. Oda M, Yokomori H, Han JY. Regulatory mechanisms of hepatic microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2003;29(3–4):167–82.
75. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*. 2002;1(1):1. doi:10.1186/1476–5926–1-1
76. McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver*. 2000;20(1):3–7. doi:10.1034/j.1600–0676.2000.020001003.x
77. Zhou B, Weigel JA, Fauss L, Weigel PH. Identification of the hyaluronan receptor for endocytosis (HARE). *J Biol Chem*. 2000;275(48):37733–41. doi: 10.1074/jbc.M003030200
78. Wisse E, De Zanger RB, Jacobs R, McCuskey RS. Scanning electron microscope observations on the structure of portal veins, sinusoids and central veins in rat liver. *Scan Electron Microsc*. 1983;(Pt 3):1441–1452.
79. Ogi M, Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Nomura M, Ohshima S et al. Distribution and localization of caveolin-1 in sinusoidal cells in rat liver. *Med Electron Microsc*. 2003;36(1):33–40. doi:10.1007/s007950300004
80. Theuerkauf I, Zhou H, Fischer HP. Immunohistochemical patterns of human liver sinusoids under different conditions of pathologic perfusion. *Virchows Arch*. 2001;438(5):498–504. doi:10.1007/s004280000364
81. Dini L, Carla EC. Hepatic sinusoidal endothelium heterogeneity with respect to the recognition of apoptotic cells. *Exp Cell Res*. 1998;240(2):388–93. <http://dx.doi.org/10.1006/excr.1998.4015>
82. Hailfinger S, Jaworski M, Braeuning A, Buchmann A, Schwarz M. Zonal gene expression in murine liver: lessons from tumors. *Hepatology*. 2006;43(3):407–14. doi:10.1002/hep.21082
83. Naito M, Hasegawa G, Ebe Y, Yamamoto T. Differentiation and function of Kupffer cells. *Med Electron Microsc*. 2004;37(1):16–28. doi:10.1007/s00795–003–0228-x
84. Racanelli V, Reherrmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):54–62. doi:10.1002/hep.21060
85. LeCouter J, Moritz DR, Li B, Phillips GL, Liang XH, Gerber HP et al. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science*. 2003;299(5608):90–3. doi:10.1126/science.1079562
86. Levidiotis V, Power DA. New insights into the molecular biology of the glomerular filtration barrier and associated disease. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10(2):157–66. doi:10.1111/j.1440–1797.2005.00385.x
87. Rostgaard J, Qvortrup K. Electron microscopic demonstrations of filamentous molecular sieve plugs in capillary fenestrae. *Microvasc Res*. 1997;53(1):1–13. doi: 10.1006/mvre.1996.1987
88. Stan RV, Kubitz M, Palade GE. PV-1 is a component of the fenestral and stomatal diaphragms in fenestrated endothelia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(23):13203–7. <http://www.jstor.org/stable/49143>
89. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707–16. doi:10.1172/JCI17423
90. Eng E, Holgren C, Hubchak S, Naaz P, Schnaper HW. Hypoxia regulates PDGF-B interactions between glomerular capillary endothelial and mesangial cells. *Kidney Int*. 2005;68(2):695–703. doi:10.1111/j.1523–1755.2005.00448.x
91. Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL. Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am J Physiol*

Regul Integr Comp Physiol. 2003;284(5):1153–75. doi:10.1152/ajpregu.00657.2002

92. Han KH, Lim JM, Kim WY, Kim H, Madsen KM, Kim J. Expression of endothelial nitric oxide synthase in developing rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(4):694–702. doi:10.1152/ajprenal.00085.2004

93. Zhang J, Hill CE. Differential connexin expression in preglomerular and postglomerular vasculature: accentuation during diabetes. *Kidney Int*. 2005;68(3):1171–85. doi:10.1111/j.1523–1755.2005.00509.x

94. Inai T, Sengoku A, Guan X, Hirose E, Iida H, Shibata Y. Heterogeneity in expression and subcellular localization of tight junction proteins, claudin-10 and –15, examined by RT-PCR and immunofluorescence microscopy. *Arch Histol Cytol*. 2005;68(5):349–60. <http://doi.org/10.1679/aohc.68.349>

95. Lucien N, Bruneval P, Lasbennes F, Belair MF, Mandet C, Cartron JP et al. UT-B1 urea transporter is expressed along the urinary and gastrointestinal tracts of the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(4):1046–56. doi: 10.1152/ajpregu.00286.2004

96. Lee-Kwon W, Wade JB, Zhang Z, Pallone TL, Weinman EJ. Expression of TRPC4 channel protein that interacts with NHERF-2 in rat descending vasa recta. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(4):942–49. doi:10.1152/ajpcell.00417.2004

97. Kelly MA, Hirschi KK. Signaling hierarchy regulating human endothelial cell development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(5):718–24. doi:10.1161/ATVBAHA.109.184200

98. Breier G, Clauss M, Risau W. Coordinate expression of vascular endothelial growth factor receptor-1 (flt-1) and its ligand suggests a paracrine regulation of murine vascular development. *Dev Dyn*. 1995;204(3):228–39. doi:10.1002/aja.1002040303

99. Rupp PA, Little CD. Integrins in vascular development. *Circ Res*. 2001;89(7):566–72. doi.org/10.1161/hh1901.097747

100. Friedlander M, Brooks PC, Shaffer RW, Kincaid CM, Varner JA, Cheresch DA. Definition of two angiogenic pathways by distinct α v integrins. *Science*. 1995;270(5241):1500–2. doi:10.1126/science.270.5241.1500

101. Ding B-S, Nolan DJ, Guo P, Babazadeh AO, Cao Z, Rosenwaks Z et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. *Cell*. 2011;147(3):539–53. doi:10.1016/j.cell.2011.10.003

102. Jia X, Lü H, Li C, Feng G, Yao X, Mao L et al. Human embryonic stem cells-derived endothelial cell therapy facilitates kidney regeneration by stimulating renal resident stem cell proliferation in acute kidney injury. *Chinese Sci Bull*. 2013;58(23):2820–27. doi:10.1007/s11434-013-5890-3

103. Talavera-Adame D, Dafoe DC. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. *World J Exp Med*. 2015;5(2):40–9. doi:10.5493/wjem.v5.i2.40

Информация об авторах

Васина Любовь Васильевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Петрищев Николай Николаевич — доктор медицинских наук, руководитель НИЛ микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазо-

ва» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Lyubov V. Vasina, MD, PhD, DSc, Senior Scientist, Laboratory of Microcirculation, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Microcirculation, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Head, Department of Pathophysiology, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Nickolay N. Petrishchev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Microcirculation, Institute of Experimental Medicine, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Professor, Department of Pathophysiology, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.