УДК 616.9-092-005+611.018.74+612.434+616.15-008.1+616.2-008(089)

РОЛЬ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ — КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОПРОСА И ВКЛАД ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УЧЕНЫХ В ЕГО ИЗУЧЕНИЕ

© Андрей Сергеевич Галенко, Дмитрий Владимирович Захаров, Кристина Александровна Лосева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Андрей Сергеевич Галенко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail:: asgalenko@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Эндотелий как важнейший регуляторный и эндокринный орган, осуществляющий координацию и оптимальное протекание различных метаболических и физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе, в последние годы является объектом пристального изучения отечественных и зарубежных ученых. Изучение физиологии и функционального состояния эндотелия необходимо для решения проблем профилактики, диагностики и лечения большинства заболеваний внутренних органов, в первую очередь, при патологии сердечно-сосудистой системы. Проведен анализ литературных данных, позволивший проследить этапы открытия и изучения эндотелия, его важнейших функций. Особо отмечен вклад отечественных ученых (В.А. Вальдмана, М.В. Яновского), ранее незаслуженно остававшихся в тени внимания научной общественности, стоявших у самых истоков изучения функций эндотелия, предложивших пробы, ставшие предшественниками других диагностических способов оценки эндотелиальной дисфункции. Проведен анализ наиболее важных функций эндотелия, таких как регуляция адгезии лейкоцитов, сосудистого тонуса, ангиогенеза, контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе и воспалительных процессах. Обозначена роль веществ, секретируемых эндотелием и опосредующих выполнение вышеперечисленных функций. Проанализировав роль эндотелия в регуляции различных процессов, можно сказать, что эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других органов и систем человеческого организма. Дальнейшее детальное исследование структурного и функционального состояния эндотелия остается одним из основных направлений фундаментальной кардиологии, расширяющим возможности диагностики, профилактики, а также немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. Все это поможет прояснить «белые пятна» патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелий, история изучения эндотелия, эндотелиальная функция, эндотелиальная дисфункция.

THE ROLE AND FUNCTIONS OF THE ENDOTHELIUM — A BRIEF DESCRIPTION OF THE ISSUE AND THE CONTRIBUTION OF RUSSIAN SCIENTISTS TO ITS STUDY

© Andrey S. Galenko, Dmitry V. Zakharov, Kristina A. Loseva

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Andrey S. Galenko — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman. E-mail: asgalenko@mail.ru

SUMMARY. Endothelium is the most important regulatory and endocrine body that coordinates and optimizes various metabolic and physiological processes in the cardiovascular system. Recent yearsendothelium has been the subject of the intense study by domestic and foreign scientists. The study of physiological and functional conditions of endothelium is important for solving the problems of prevention, diagnosis and treatment of various pathology of the cardiovascular system. Literature analysis was made that allowed to follow stages of discovery and study of endothelium and its important functions. Highlighted the contribution of Russian and Soviet scientists (V.A. Valdman, M.V. Yanovsky), previously underestimatedby the scientific community, in studying of the endothelium, development of tests that have become precursors of another diagnostic methods for assessing endothelial dysfunction. Carried out the analysis of such important functions of the endothelium as regulation ofwhite blood cells adhesion, vascular tone, angiogenesis, control of platelets adhesion andaggregation, involvement in fibrinolysis and inflammatory processes. The role of substances secreted by endothelium and mediating the performance of the above functions is indicated. By the analysis of the role of the endothelium in regulatory processes, it can be said that endothelial dysfunction is a key link in the pathogenesis of many diseases, especially in the cardiovascular system. Further detailed studies of the structural and functional conditions of the endothelium remains one of the main directions of the fundamental cardiology, expanding the possibilities of diagnosis, prevention, as well as non-pharmacological and pharmacological correction of endothelial dysfunction. All of thatwill help us to improve our knowledgein pathogenesis of cardiovascular diseases.

KEYWORDS: endothelium; endothelial studying history; endothelial function; endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Современную кардиологию как науку уже невозможно себе представить без изучения эндотелия в качестве важнейшего регуляторного и эндокринного органа, осуществляющего координацию и оптимальное протекание различных метаболических и физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Нарушение функционального состояния эндотелия, или эндотелиальная дисфункция, лежит у самых истоков сердечно-сосудистого континуума, итогом которого является развитие сердечной недостаточности и смерть пациента [20]. Ученые всего мира пытаются найти ключ к регуляции процессов, протекающих на поверхности и внутри эндотелиоцитов, чтобы решить проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4, 9, 10]. Студентам медицинских вузов с самых первых этапов обучения говорят о важном значении эндотелия в клинической практике, и, пожалуй, не осталось в наше время врача, который не был знаком с его важнейшей ролью в патогенезе заболеваний внутренних органов.

Но так было далеко не всегда. Еще каких-то 25–30 лет назад вряд ли кто-то из практикующих врачей слышал и задумывался о важнейшей роли эндотелия и о присущих ему функциях, а сами эндотелиоциты большинство считало всего лишь внутренней выстилкой сосудов, не играющей сколь-нибудь важного значения.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ ЕГО ИЗУЧЕНИЯ

Эндотелий — клеточная выстилка поверхности кровеносных, лимфатических сосудов и эндокарда. Впервые термин “эндотелий” был предложен в 1865 году швейцарским анатомом, гистологом и эмбриологом Вильгельмом Гисом (Wilhelm His Sr.), который подробно изучал клетки, выстилающие «внутренние полости» организма. В то время существовало другое понятие, описывающее выстилку внутренних оболочек — «ложный (или ненастоящий) эпителий». Но именно термин, предложенный Вильгельмом Гисом, наиболее четко и лаконично давал представление о недостаточно изученных на тот период клетках. Он обнаружил, что эти клетки отличаются от клеток-производных эндо- и эктодермы, о чем Вильгельм Гис подробно описал в своем труде «Оболочки и полости организма». Он выделял такие отличительные особенности эндотелиальных клеток как прозрачность, неспособность к дальнейшим изменениям и участию в процессах роста, а также отсутствие секреторной и барьерной функции. Несмотря на то, что многие представления

Гиса о характерных признаках эндотелия пересмотрены, его работы и исследования положили основу для дальнейшего изучения строения и функций эндотелиальных клеток [7].

Французский врач-анатом и гистолог Луи-Антони Ранвье (фр. Louis-Antoine Ranvier) в 1874 году предложил трактовать эндотелий как любой однослойный плоский эпителий, независимо от его происхождения. Такая интерпретация термина «эндотелий» сохранялась до 30-х годов XX в. [11].

Исследования австралийского фармаколога и патолога Говарда Флори (Howard Florey) позволили наиболее детально и подробно изучить строение и функции эндотелия. В своей работе (The endothelial cell, 1966) Флори описывает особенности транспорта молекул через стенки эндотелия, участие внутриклеточных кавеол в трансмембранном переносе веществ, дает характеристику межэндотелиальным клеточным соединениям, их реакции на воспаление и действие вазоактивных веществ, описывает структуру и роль базальных мембран, указывает на участие эндотелиальных клеток в воспалительном процессе, а также их роль в формировании начальных фаз развития атеросклероза [11, 21]. Работы и результаты исследований Флори послужили основой для формирования такого важного понятия как эндотелиальная дисфункция.

Но, отдавая заслуженную дань всемирно известным западным ученым, ни в коем случае не следует забывать наших соотечественников, вклад которых науку не менее значим, однако в силу определенных исторических причин не столь хорошо известен широкому научному сообществу.

ИСТОРИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ УЧЕНЫХ В ОСОЗНАНИИ РОЛИ И ЗНАЧЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

Еще в 1922 году Михаил Владимирович Яновский, профессор кафедры Диагностики и общей терапии Военно-медицинской академии, разработал теорию «периферического сердца», согласно которой сосудистая сеть является гемодинамическим фактором, способствующим периферической гемоциркуляции, по сути, предвосхитив идею автономной вазорегулирующей функции эндотелия [6].

Огромный вклад в изучение эндотелия внес один из учеников М.В. Яновского, знаменитый выпускник Императорской военно-медицинской академии Виктор Александрович Вальдман — основатель и первый заведующий кафедрой факультетской терапии Ленинградского педиатрического медицинского института. В его работах (1933) появляется первое упоминание об эндокардите как заболевании всего эндотелиального аппарата сердца и сосудов. В.А. Вальдман описывал эндотелий сосудов как арену, где происходит первое столкновение макроорганизма с микробами. Изучая патологию сосудов, Виктор Александрович в 1936 году предложил эндотелиальную баночную пробу — метод выявления гиперэргического набухания эндотелия сосудов (эндотелиоза), ставшую предшественником других диагностических способов оценки эндотелиальной дисфункции.

Капилляроскопические пробы, широко применяемые В.А. Вальдманом в экспериментах, подтверждали функциональную активность капилляров. В 1960 году в своей работе «Сосудистый тонус. Лимфатический, капиллярный, венозный» В.А. Вальдман утверждал, что сосудистая сеть представляет собой «важнейший гемодинамический фактор, не менее важный и совершенный, чем сердце» [2]. Выделив группу симптоматических, или вторичных, артериальных гипертензий, В.А. Вальдман отметил нервную регуляцию капилляров, но еще тогда ученый указывал на наличие и гуморального характера регуляции, по сути, предвосхищая открытие эндотелиальных вазорегулирующих факторов, обнаруженных десятилетиями позднее.

Указывая наиважнейшую роль сосудов, в своей актовой речи «Вопросы сосудистой патологии» 24 февраля 1964 года В.А. Вальдман отмечал, что «сосудистая сеть — это не примитивное «периферическое сердце», но и не грубая пассивная сеть трубопроводов. Это сложнейший орган, чрезвычайно тонко, дифференцированно и в совершенстве действующий, разносящий все энергетические ресурсы ко всем точкам тела. От состояния и функции сосудистых стенок, от их реактивности зависит жизнедеятельность наших органов и всего организма в целом».

Уже тогда В.А. Вальдман выявил закономерности, которые послужили основой изучения функций и факторов, выполняемых и секретируемых эндотелием. Ученый отмечал, что сосудистая сеть играет важную активную, но более дифференцированную роль в гемодинамике, чем сердечный мотор, регулируя приток и отток крови к данной области. По мнению В.А. Вальдмана, сосудистая сеть периферического тела по сравнению с сосудистой сетью органов брюшной полости более устойчива и чувствительна, а реактивность

поверхностных сосудов выше, чем глубоких. В.А. Вальдман считал, что под влиянием инфекций и интоксикаций развивается не столько неврогенная сосудистая гипотония (коллаптоидная), сколько паретическая недостаточность самого сосудистого тонуса, особенно в брюшной сети. Также им было выявлено, что в случае снижения тонуса в глубине тела, развивается компенсаторное усиление сосудистой реакции в области сосудов периферии.

Несомненно, что идеи и работы нашего выдающегося предшественника В.А. Вальдмана, выполненные более полувека назад, намного опередили свое время и до сих пор не потеряли свою актуальность и значимость.

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП РАСПОЗНАВАНИЯ ФУНКЦИЙ ЭНДОТЕЛИЯ

В настоящее время к наиболее важным функциям, выполняемым эндотелием, относят [8]:

1. Регуляцию сосудистого тонуса;
2. Контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе;
3. Регуляцию адгезии лейкоцитов, участие в воспалительных процессах;
4. Регуляцию ангиогенеза.

Реализация данных функций опосредуется через секрецию эндотелием веществ, выполняющих определенную роль.

В 70-х годах прошлого века была открыта способность эндотелия к выработке простациклина, подавляющего агрегацию тромбоцитов и вызывающего расслабление сосудов [37].

Полное распознание эндотелия как важнейшего органа произошло в 1980 году. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki путем воздействия на спиральную полоску нисходящей грудной аорты и других кровеносных сосудов кролика ацетилхолином выявили, что некоторые участки препаратов не реагировали на данное воздействие. Как выяснилось позже, поверхность данных сосудистых участков была повреждена в результате подготовки препарата. Это позволило понять, что для релаксации отдельных препаратов грудной аорты под действием ацетилхолина, требуется присутствие эндотелиальных клеток. Ацетилхолин, воздействуя на мускариновые рецепторы эндотелиоцитов, стимулирует высвобождение вещества, вызывающего расслабление гладких мышц сосудов. Это вещество был названо эндотелийзависимым релаксирующим фактором (EDRF) [21]. Позднее, в 1987 г., в процессе изучения высвобождения EDRF и оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток в культуре, была выяснена идентичность EDRF и NO с точки зрения биологической активности, и тем самым доказана химическая структура вещества, открытого Furhgott и Zawadzki [39]. Кроме того, была определена роль NO в подавлении адгезии тромбоцитов [42].

Вскоре появляются данные о синтезе в эндотелиальных клетках гиперполяризующего фактора (EDHF), вызывающего гиперполяризацию и расслабление гладкомышечных клеток. Отмечено отличие EDHF от EDRF (NO): мускариновые рецепторы на эндотелии, которые запускают высвобождение EDHF, относятся к М1-мускариновому подтипу, а те, которые активируют высвобождение EDRF, являются М2-мускариновыми [29].

Участие эндотелия в вазоконстрикторных реакциях было отмечено P. Vanhoutte с соавт. (1981), обнаружившими, что в эндотелии синтезируются вещества пептидной природы — «эндотелиальный констрикторный фактор». R.O'Brien, R. Robbins и I. McMurtry (1987), выделив данный фактор из эндотелиальных клеток бычьей аорты и легочной артерии, вызывали устойчивое сужение сосудистых колец, полученных из коронарных и легочных артерий крупного рогатого скота, а также легочных артерий и аорт крыс и морских свинок, чем подтвердили роль эндотелия в регуляции тонуса сосудов [38]. В 1988 году M. Yanagisawa и соавт. определили химическую структуру данного фактора, выделив его из культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи. Им оказался пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка [48]. Фактор изначально получил название «эндотелин», а несколько позднее — эндотелин-1 (ЭТ-1).

В 1975 году M. Hamberg с соавт. выявили структуру тромбоксана A_2 и его участие в вазоконстрикции [24]. Впоследствии во многих исследованиях неоднократно отмечалось участие тромбоксанаA_2 (TxA_2) и простагландина H2 (PGH2) в агрегации тромбоцитов и сокращении гладкой мускулатуры сосудов [45]. Позднее было установлено, что секреция TxA_2 производится не только тромбоцитами, но и эндотелием вен, что еще раз доказывало важность функционального состояния эндотелия [35].

В эндотелиальных клетках также происходит секреция ангиотензина-II (АТ-II), который является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов [46]. Определена роль АТ-II в усилении процессов пролиферации и подавлении

апоптоза клеточных элементов стенки сосуда, увеличении синтеза экстрацеллюлярного матрикса [40], индукции роста гладкомышечных клеток сосудов [19]. В 2004 году появляются данные, указывающие на потенцирование ангиотензином-II пролиферации, индуцированной сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), и формирование сети эндотелиальных прогениторных клеток (EPC) через активацию киназного рецепторного домена (KDR) [27].

В 1983 году описано высвобождение фактора, активирующего тромбоциты (PAF), из стимулированных человеческих эндотелиальных клеток (HEC) [17]. PAF, взаимодействуя со специфическими рецепторами на тромбоцитах, вызывает активацию адгезии и агрегации тромбоцитов [28]. F. Bussolino, G. Camussi (1995) описывают участие PAF в адгезии и миграции нейтрофилов [16].

Аденозиндифосфат (АДФ), выделяющийся из поврежденных эндотелиоцитов, связывается с рецепторами тромбоцитов и вызывает первичную и вторичную агрегацию тромбоцитов, изменение формы тромбоцитов, приток и внутриклеточную мобилизацию Ca^{2+} и ингибирование стимулированной активности аденилатциклазы [41, 21].

Фактор Виллебранда (vWF), синтезирующийся и хранящийся в эндотелиальных клетках, после высвобождения опосредует агрегацию и адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов. Поскольку высвобождение фактора увеличивается при повреждении эндотелиальных клеток, было предложено использовать его в качестве индикатора эндотелиального нарушения или дисфункции [34]. R.D. Starke с соавт. (2010) выявили новую функцию vWF в эндотелиальных клетках — регуляцию ангиогенеза [44]. Исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, указывали на усиленную васкуляризацию как конституционально, так и после ишемии при недостатке vWF. Способность vWF регулировать ангиогенез имеет важное значение для пациентов с отсутствием синтеза фактора Виллебранда (тип 3 болезни фон Виллебранда) и развитием тяжелого желудочно-кишечного кровотечения в результате пороков развития сосудов [43].

Трансформация поверхности эндотелия из антикоагулянтной в прокоагулянтную при его повреждении происходит путем экспрессии тканевого фактора, запускающего «внешний» путь свертывания крови [3, 14]. С другой стороны, этот процесс ограничивают антикоагулянтные эндотелиальные факторы: ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин и протеогликаны [3, 33].

Также в эндотелии синтезируются вещества, принимающие участие в процессе фибринолиза: тканевой и плазменный активатор плазминогена и их ингибиторы [26].

Выяснено, что эндотелий играет важную роль в адгезии лейкоцитов и воспалительных реакциях. В 1987 году M.P. Bevilacqua и соавт. определили эндотелиальный белок клеточной поверхности, регулирующий адгезию лейкоцитов, и назвали его «молекулой адгезии эндотелиального лейкоцита-1» (ELAM-1), (E-selectin) [13]. На современном этапе известно, что данную функцию эндотелиальные клетки осуществляют посредством адгезивных молекул: межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), сосудистой клеточной молекулы адгезии (VCAM-1) [18], P-селектина (P-selectin), E-селектина (E-selectin) [25], ve-кадгерина (ve-cadherin) [32]. Ve-кадгерин не только регулирует адгезию лейкоцитов, но и контролирует пролиферацию клеток и апоптоз [47], участвует в передаче сигналов эндотелиальных клеток во время ангиогенеза [30].

Эндотелий принимает непосредственное участие в активации роста сосудов в условиях гипоксии и при повреждении тканей. Ангиогенные факторы роста и их эндотелиальные рецепторы функционируют как сигнальные молекулы во время роста и развития сосудов [15]. Под действием ангиогенных факторов происходит пролиферация эндотелиоцитов, которая заканчивается их дифференцировкой и реэндотелизацией сосудов [1]. Основными ангиогенными факторами, образующимися в эндотелии, являются эндотелиальный фактор роста (фактор роста фибробластов, FGF) [20], сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), обладающий важной проангиогенной активностью, митогенным и антиапоптотическим действием на клетки эндотелия, повышающий проницаемость сосудов и способствующий миграции клеток [36].

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает изучение роли эндотелиальных клеток-предшественников (EPCs). Первоначально считалось, что EPCs присутствуют только во время эмбрионального развития. В настоящее время известно, что они могут сохраняться во взрослой жизни, циркулировать в периферической крови, играя существенную роль в формировании новых кровеносных сосудов в ишемизированных тканях. Кроме того, EPCs обладают способностью эндотелизировать протезные сосудистые шунты

малого диаметра и создавать нетромбогенную поверхность. Эндотелиальные клетки-предшественники также могут быть использованы в клинической оценке риска сосудистых заболеваний [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей статье были упомянуты лишь основные и наиболее изученные функции и процессы, регуляцию которых осуществляет сосудистый эндотелий. Поэтому продолжение дальнейшего исследования структурного и функционального состояния эндотелия остается одним из основных направлений фундаментальной кардиологии, которое поможет изучить многие «белые пятна» патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. А нам, наследникам советской и российской кардиологической школы, следует помнить, ценить и приумножать неоценимый вклад в науку, сделанный нашими выдающимися предшественниками, профессорами М.В. Яновским и В.А. Вальдманом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабеков А.И., Рзаева Т.Ш. Биологическая роль эндотелия в условиях нормы. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017; 7 (6): 1046–8.
2. Вальдман В.А. Сосудистый тонус. Лимфатический, капиллярный, венозный. М.: Медгиз; 1960.
3. Галенко А.С. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее фармакологической коррекции. Дисс… канд. мед.наук. СПб.; 2005.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Беляева И.В., Васильев А.Г., Утехин В.И. Общая патофизиология. Санкт-Петербург, 2001.
5. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9 (6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657–62
6. Обрезан А.Г., Шункевич Т.Н. Теория «Периферического сердца» профессора М.В. Яновского: классические и современные представления. Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2008; (3): 14–23.
7. Он первый сказал: «Эндотелий»! (Редакционная статья). Артериальная гипертензия. 2008; 14 (4): 408–9.
8. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2003: 4–38.
9. Попов В.В., Прийма Н.Ф., Канавец Н.С. Функциональное состояние эндотелия у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом. Педиатр. 2013; 4 (4): 61–4. DOI: 10.17816/PED4461–64
10. Трашков А., Брус Т., Васильев А., Артеменко М., Печатникова В., Гуменная М. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Russian Biomedical Research. 2017; 2 (4): 11–7.
11. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 6 (2): 9–15.
12. Alobaid N., Alnaeb M.E., Sales K.M., Seifalian A.M., Mikhailidis D.P., Hamilton G. Endothelial progenitor cells and their potential clinical applications in peripheral arterial disease. Endothelium. 2005; 12 (5–6): 243–50.
13. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L., Cotran R.S., Gimbrone M.A. Jr. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. Proc Natl AcadSci USA. 1987; 84 (24): 9238–42.
14. Bombeli T., Mueller M., Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. Thrombosis and Haemostasis. 1997; 77 (3): 408–23.
15. Breier G., Risau W. The role of vascular endothelial growth factor in blood vessel formation. Trends in Cell Biology. 1996; 6 (12): 454–6.
16. Bussolino F., Camussi G. Platelet-activating factor produced by endothelial cells. A molecule with autocrine and paracrine properties. Eur J Biochem. 1995; 229 (2): 327–37.
17. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F., Tetta C., Piacibello W., Sanavio F., Bussolino F. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. The Journal of Immunology. 1983; 131 (5): 2397–403.
18. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S., Wick T.M., Konkle B.A., Schwartz B.S., Barnathan E.S., McCrae K.R., Hug B..A, Schmidt A.M., Stern D.M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood. 1998; 91 (10): 3527–61.
19. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II. The American Journal of Cardiology. 1997; 79 (5A): 9–11.
20. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension. 1991; 18 (5): 115–121.
21. Florey H. The endothelial cell. British Medical Journal. 1966; 2 (5512): 487–90.
22. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288 (5789): 373–6.

23. Halushka P.V., Mais D.E., Saussy D.L. Jr. Platelet and vascular smooth muscle thromboxane A2/prostaglandin H2 receptors. Federation proceedings. 1987; 46 (1): 149–53.
24. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1975; 72 (8): 2994–8.
25. Harlan J.M., Winn RK. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. Critical Care Medicine. 2002; 30 (5): S214–9.
26. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. Critical Care Medicine. 2002; 30 (5): 274–80.
27. Imanishi T., Hano T., Nishio I. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced proliferation and network formation of endothelial progenitor cells. Hypertension Research. 2004; 27 (2): 101–8.
28. Kamata K., Numazawa T., Kasuya Y. Characteristics of vasodilatation induced by acetylcholine and platelet-activating factor in the rat mesenteric arterial bed. Eur J Pharmacol. 1996; 298 (2): 129–36.
29. Komori K., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. Blood Vessels. 1990; 27 (2–5): 238–45.
30. Lagendijk A.K., Hogan B.M.VE-cadherin in vascular development: a coordinator of cell signaling and tissue morphogenesis. Current Topics in Developmental Biology. 2015; 112: 325–52.
31. Lages B., Weiss H.J. Enhanced increases in cytosolic Ca^{2+} in ADP-stimulated platelets from patients with delta-storage pool deficiency — a possible indicator of interactions between granule-bound ADP and the membrane ADP receptor. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 1997; 77 (2): 376–82.
32. Lampugnani M.G., Caveda L., Breviario F., Del Maschio A., Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. Baillière's Clinical Haematology. 1993; 6 (3): 539–58.
33. Levi M., ten Cate H., van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. 2002; 30 (5): 220–4.
34. Lip G.Y., Blann A.D. Von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. British Heart Journal. 1995; 74 (6): 580–3.
35. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. Clinical Cardiology. 1997; 20 (2): 3–10.
36. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mihu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2018; 59 (2): 455–467.
37. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacyclin. Pharmacological Reviews. 1978; 30 (3): 293–331.
38. O'Brien R.F., Robbins R.J., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. Journal of cellular physiology. 1987; 132 (2): 263–70.
39. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987; 327 (6122): 524–6.
40. Pepine C.J. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. The American Journal of Cardiology. 1998; 82 (10A): 23–7.
41. Puri R.N., Colman R.W. ADP-induced platelet activation. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 1997; 32 (6): 437–502.
42. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. The Lancet. 1987; 2 (8567): 1057–8.
43. Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018; 132 (2): 132–140.
44. Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E., Dryden N.H., McKinnon T.A., Sutton R.E., Payne E.M., Haskard D.O., Hughes A.D., Cutler D.F., Laffan M.A., Randi A.M. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. Blood. 2011; 117 (3): 1071–80.
45. Svensson J., Hamberg M., Samuelsson B. On the formation and effects of thromboxane A2 in human platelets. ActaPhysiologicaScandinavica. 1976; 98 (3): 285–94.
46. Vane J.R., Botting R.M. Secretory functions of the vascular endothelium. Journal of Physiology and Pharmacology. 1992; 43 (3): 195–207.
47. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008; 28 (2): 223–32.
48. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988; 332 (6163): 411–5.

REFERENCES

1. Agabekov A.I., RzaevaT.Sh. Biologicheskayarol' endoteliya v usloviyakhnormy [Biological role of the endothelium in normal conditions]. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2017; 7 (6): 1046–1048. (in Russian)
2. Val'dman V.A. Sosudistyy tonus. Limfaticheskiy, kapillyarnyy, venoznyy. [Vascular tone. Lymphatic, cap-

illary, venous]. Moskva: Medgiz publishers; 1960. (in Russian)
3. Galenko A.S. Otsenka endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa I vozmozhnosti ee farmakologicheskoy korrektsii [Evaluation of endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and the possibility of its pharmacological correction]. PhD thesis. Sankt-Peterburg; 2005. (in Russian)
4. Zaychik A.Sh., Churilov L.P., Belyaeva I.V., Vasil'ev A.G., Utekhin V.I. Obshchaya patofiziologiya [General pathophysiology]. Sankt-Peterburg, 2001. (in Russian)
5. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchikh endoteliy faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovykh vidov sporta [The role of endothelium-damaging factors in the pathogenesis of overexertion cardiomyopathy in athletes in team sports]. Pediatr. 2018; 9 (6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657–62. (in Russian)
6. Obrezan A.G., Shunkevich T.N. Teoriya «Perifericheskogoserdtsa» professora M.V. Yanovskogo: klassicheskie I sovremennyepredstavleniya. [The theory of the "Peripheral heart" by Professor M.V. Yanovsky: classical and modern concepts]. VestnikSPbGU. Number 11. Meditsina publishers. 2008; (3): 14–23. (in Russian)
7. On pervyyskazal: «Endoteliy»! (Redaktsionnayastat'ya). [He was the first to say "Endothelium"!]. Arterial'nayagipertenziya. 2008; 14 (4): 408–409. (in Russian)
8. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Fiziologiya I patofiziologiyaendoteliya [Physiology and pathophysiology of the endothelium]. In: Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Disfunktsiyaendoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskayakorrektsiya [Dysfunction of endothelium. Etiology, mechanisms, pharmacological correction]. Sankt-Peterburg: SPbGMU publishers; 2003: 4–38. (in Russian)
9. Popov V.V., Priyma N.F., Kanavets N.S. Funktsional'noe sostoyanie endoteliya u zhenshchin s metabolicheskim sindromom, assotsiirovannym s autoimmunnym tireoiditom [The functional state of the endothelium in women with metabolic syndrome associated with autoimmune thyroiditis]. Pediatr. 2013; 4 (4): 61–4. DOI: 10.17816/PED4461-64. (in Russian)
10. Trashkov A., Brus T., Vasil'ev A., Artemenko M., Pechatnikova V., Gumennaya M. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krys i metody ee korrektsii [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods of its correction]. Russian Biomedical Research. 2017; 2 (4): 11–7.
11. Shevchenko Yu.L., Astashev P.E., Matveev S.A., Gudymovich V.G. Endoteliy–strukturnayaosnovasistemykrovoobrashcheniya: istoriyaproblemy [Endothelium is the structural basis of the circulatory system: the history of the problem]. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentraim N.I. Pirogova [Vestnik of National medico-surgical Centre N.I. Pirogova]. 2011; 6 (2): 9–15. (in Russian)
12. Alobaid N., Alnaeb M.E., Sales K.M., Seifalian A.M., Mikhailidis D.P., Hamilton G. Endothelial progenitor cells and their potential clinical applications in peripheral arterial disease. Endothelium. 2005; 12 (5–6): 243–50.
13. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L., Cotran R.S., Gimbrone M.A. Jr. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. Proc Natl AcadSci USA. 1987; 84 (24): 9238–42.
14. Bombeli T., Mueller M., Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. Thrombosis and Haemostasis. 1997; 77 (3): 408–23.
15. Breier G., Risau W. The role of vascular endothelial growth factor in blood vessel formation. Trends in Cell Biology. 1996; 6 (12): 454–6.
16. Bussolino F., Camussi G. Platelet-activating factor produced by endothelial cells. A molecule with autocrine and paracrine properties. Eur J Biochem. 1995; 229 (2): 327–37.
17. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F., Tetta C., Piacibello W., Sanavio F., Bussolino F. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. The Journal of Immunology. 1983; 131 (5): 2397–403.
18. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S., Wick T.M., Konkle B.A., Schwartz B.S., Barnathan E.S., McCrae K.R., Hug B..A, Schmidt A.M., Stern D.M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood. 1998; 91 (10): 3527–61.
19. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II. The American Journal of Cardiology. 1997; 79 (5A): 9–11.
20. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension. 1991; 18 (5): 115–121.
21. Florey H. The endothelial cell. British Medical Journal. 1966; 2 (5512): 487–490.
22. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288 (5789): 373–6.
23. Halushka P.V., Mais D.E., Saussy D.L. Jr. Platelet and vascular smooth muscle thromboxane A2/prostaglandin H2 receptors. Federation proceedings. 1987; 46 (1): 149–53.
24. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1975; 72 (8): 2994–8.
25. Harlan J.M., Winn RK. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. Critical Care Medicine. 2002; 30 (5): S214–9.

26. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways. Critical Care Medicine. 2002; 30 (5): 274–80.
27. Imanishi T., Hano T., Nishio I. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced proliferation and network formation of endothelial progenitor cells.Hypertension Research. 2004; 27 (2): 101–8.
28. Kamata K., Numazawa T., Kasuya Y. Characteristics of vasodilatation induced by acetylcholine and platelet-activating factor in the rat mesenteric arterial bed. Eur J Pharmacol. 1996; 298 (2): 129–36.
29. Komori K., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. Blood Vessels. 1990; 27 (2–5): 238–45.
30. Lagendijk A.K., Hogan B.M.VE-cadherin in vascular development: a coordinator of cell signaling and tissue morphogenesis. Current Topics in Developmental Biology. 2015; 112: 325–52.
31. Lages B., Weiss H.J. Enhanced increases in cytosolic Ca2+ in ADP-stimulated platelets from patients with delta-storage pool deficiency — a possible indicator of interactions between granule-bound ADP and the membrane ADP receptor. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 1997; 77 (2): 376–82.
32. Lampugnani M.G., Caveda L., Breviario F., Del Maschio A., Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. Baillière's Clinical Haematology. 1993; 6 (3): 539–58.
33. Levi M., ten Cate H., van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. 2002; 30 (5): 220–4.
34. Lip G.Y., Blann A.D. Von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. British Heart Journal. 1995; 74 (6): 580–3.
35. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. Clinical Cardiology. 1997; 20 (2): 3–10.
36. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mihu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2018; 59 (2): 455–467.
37. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacyclin. Pharmacological Reviews. 1978; 30 (3): 293–331.
38. O'Brien R.F., Robbins R.J., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. Journal of cellular physiology. 1987; 132 (2): 263–70.
39. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987; 327 (6122): 524–6.
40. Pepine C.J. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. The American Journal of Cardiology. 1998; 82 (10A): 23–27.
41. Puri R.N., Colman R.W. ADP-induced platelet activation. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 1997; 32 (6): 437–502.
42. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. The Lancet. 1987; 2 (8567): 1057–8.
43. Randi A.M., Smith K.E., CastamanG. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018; 132 (2): 132–140.
44. Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E., Dryden N.H., McKinnon T.A., Sutton R.E., Payne E.M., Haskard D.O., Hughes A.D., Cutler D.F., Laffan M.A., Randi A.M. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. Blood. 2011; 117 (3): 1071–80.
45. Svensson J., Hamberg M., Samuelsson B. On the formation and effects of thromboxane A2 in human platelets. Acta Physiologica Scandinavica. 1976; 98 (3): 285–94.
46. Vane J.R., Botting R.M. Secretory functions of the vascular endothelium. Journal of Physiology and Pharmacology. 1992; 43 (3): 195–207.
47. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008; 28 (2): 223–32.
48. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988; 332 (6163): 411–5.