

НАРУШЕНИЕ АДГЕЗИОННОЙ АКТИВНОСТИ КАК ФОРМА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Петрищев Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИЛ микроциркуляции ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); *Васина Любовь Васильевна* — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ микроциркуляции ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: lubov.vasina@gmail.com (Васина Любовь Васильевна).

Резюме

В статье обсуждаются основные патофизиологические механизмы адгезионной формы эндотелиальной дисфункции и пути фармакологической коррекции нарушений адгезионной активности эндотелия при атеросклерозе.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, молекулы адгезии, атеросклероз, фармакологическая коррекция.

DISORDERS OF ADHESIVE ACTIVITY AS A FORM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

N.N. Petrishchev, L.V. Vasina

Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., St. Petersburg, Russia, 197341. E-mail: lubov.vasina@gmail.com (Lyubov V. Vasina — MD, senior researcher of Department of the Microcirculation in Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

The article concerns the main pathophysiological mechanisms of adhesion forms of endothelial dysfunction and ways of pharmacological correction of disorders adhesion activity of the endothelium in atherosclerosis.

Keywords: endothelial dysfunction, adhesion molecules, atherosclerosis, pharmaceutical correction.

Статья поступила в редакцию 22.05.14 и принята к печати 04.06.14.

В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как универсальное неспецифическое звено в патогенезе многих заболеваний. Вместе с тем проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность изменений образования отдельных эндотелиальных факторов при различных заболеваниях различаются.

Исходя из этого, выделяют типовые формы дисфункции эндотелия, в том числе:

- вазомоторную — нарушение образования вазоактивных веществ;
- гемостатическую — изменение образования тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов;

- адгезионную — гипер- или гипозэкспрессия эндотелиальных молекул адгезии;

- ангиогенную — избыточное образование ангиогенных факторов, возможно, изменение чувствительности эндотелия к ангиогенным факторам [1].

Повышение адгезивности эндотелия имеет большое значение в патогенезе воспаления, тромбоза, ишемии, шока, метастазирования злокачественных опухолей и других патологических процессов. Адгезия лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию является одним из наиболее ранних событий в развитии атеросклероза [2–5].

По структурному сходству молекулы клеточной адгезии (МКА) объединены в 5 суперсемейств [6]:

1. Интегрины (семейства CD29 (β_1), CD18 (β_2), CD61 (β_3), CD49 (β_7), и др.) — гетеродимерные молекулы, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы;

2. Адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1 и др.), которые участвуют в межклеточной адгезии;

3. Селектины (L-, P- и E- селектины) — адгезивные рецепторы, лектинподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам;

4. Кадгеринины — кальцийзависимые адгезивные белки, обеспечивающие контакты между эндотелиальными клетками;

5. Хоминговые рецепторы или адрессины (MAdCAM-1 (mucosal addressin cellular adhesion molecule — 1)), CD34, GlyCAM-1) — молекулы, обеспечивающие выход лимфоцитов в лимфоидную ткань.

Процесс миграции лейкоцитов из сосудистого русла через эндотелий как в физиологических условиях, так и при патологии происходит в несколько этапов [7, 8].

1. Краевое стояние: лейкоциты занимают краевое положение в сосудистом русле, в результате чего их движение по сосуду замедляется, и они как бы «скользят» по эндотелию. Этот процесс обеспечивается взаимодействием P-селектина эндотелиоцитов с его лигандом — фактором LewisX на нейтрофилах и моноцитах, а последующее взаимодействие P-селектина с гликопротеиновым лигандом для P-селектина (PSGL-1) приводит к неустойчивой адгезии лейкоцитов к эндотелию.

2. Активация лейкоцитов, начальная адгезия. Фактор активации тромбоцитов (PAF-1), IL-8, P- и E-селектины на мембране эндотелиальных клеток оказывают воздействие на нейтрофилы, потенцируя их адгезию к эндотелию. В этом процессе также

участвуют фибронектин, фибрин, C5a-фрагмент системы комплемента. Эти факторы активируют лейкоциты, следствием чего является мобилизация β_2 -интегринов LFA-1 и Mac 1, необходимых для реализации следующего этапа — прочной адгезии к эндотелию.

3. Прочная адгезия лейкоцитов происходит при участии лейкоцитарных интегринов LFA-1 и Mac 1, которые связываются с лигандами из суперсемейства иммуноглобулинов на эндотелиальных клетках (ICAM-1, ICAM-2). Так, LFA-1 взаимодействует с ICAM-1 и ICAM-2, а Mac 1 — только с ICAM-1. В физиологических условиях на эндотелии представлены в небольшом количестве ICAM-2, с участием которых происходит формирование пристеночного пула лейкоцитов в венозных сосудах ЖКТ, легких и других органах.

4. Трансэндотелиальная миграция лейкоцитов контролируется частично теми же интегринными, взаимодействующими с молекулами ICAM-1 и VCAM-1, а также при участии молекул адгезии CD31 (PECAM-1). Взаимодействие адгезивных молекул PECAM-1, расположенных в основном на межклеточных соединениях эндотелиоцитов, с их лигандами — $\alpha v \beta_3$ -интегринными на поверхности моноцитов/макрофагов, обеспечивает миграцию этих клеток крови через эндотелиальный монослой.

5. Субэндотелиальная миграция. Пройдя сквозь эндотелий сосуда, лейкоциты взаимодействуют с белками внеклеточного матрикса (коллаген, ламинин, фибронектин и др.) и теряют L-селектин в результате энзиматического расщепления. Происходит смена функционального фенотипа, в результате чего циркулировавшая в кровотоке клетка приспособляется к перемещению в тканях. Пути клеточной миграции разнообразны и зависят не только от типа клетки, но и от стадии ее дифференцировки или уровня активации [9].

Кроме того, имеют значение особенности эндотелия в разных регионах. Так, непримированные лимфоциты постоянно экспрессируют L-селектин, обеспечивающий связывание с углеводными лигандами на клетках высокого эндотелия венул в лимфоидных образованиях слизистых оболочек и в периферических лимфоузлах.

Как правило, на миграцию лейкоцитов через эндотелий влияют величина поверхностного заряда взаимодействующих клеток, сила гемодинамического воздействия в сосудистом русле и экспрессия комплементарного набора молекул адгезии на поверхности как лейкоцитов, так и эндотелиальных клеток. Поэтому лейкоциты мигрируют из кровеносного русла через стенку именно венул, где поверхностный заряд самый низкий, «гемодинами-

ческий смысл» незначителен, а молекулы клеточной адгезии экспрессируются избирательно [10].

Селектины

На эндотелии идентифицированы 2 подсемейства селективов – Р- и Е- селектины [11].

Р-селектин (CD62P, PADGEM, GMP-140) по типу экспрессии может быть как конститутивным, так и индуцированным и хранится в тельцах Weibel-Palade эндотелиальных клеток. Его экспрессия на клетках как артериального, так и венозного эндотелия индуцируется тромбином, гистамином, активными формами O_2 , цитокинами, окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), компонентами комплемента, эндотоксинами, лизосомальными ферментами, микробными протеазами и другими факторами. Появление Р-селектина на мембране эндотелиоцитов пупочной вены человека после стимуляции $TNF-\alpha$ *in vitro* происходит очень быстро (уже через 10–20 минут) и так же быстро снижается до базального уровня [12]. Он обеспечивает адгезию полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов к эндотелию через L-селектин и гликопротеиновый лиганд для Р-селектина (PSGL-1). Контакт Р-селектина с нейтрофилами может осуществляться без их активации или без участия β_2 -интегриновой системы. Роль Р-селектина заключается, скорее всего, в обеспечении адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию в процессе острого воспаления. Он может действовать совместно с Е-селектином, осуществляя в ранний период воспаления адгезию нейтрофилов и моноцитов к эндотелию [13].

Е-селектин (CD62E, ELAM-1) является индуцибельной адгезивной молекулой, характерной только для эндотелия. Поверхностная экспрессия Е-селектина осуществляется путем синтеза белка *de novo*. Экспрессия Е-селектина после стимуляция клеток эндотелия пупочной вены человека *in vitro* $TNF-\alpha$ и $IL-1$ отмечается через 1 час и достигает максимума через 4–8 часов, возвращаясь к исходному уровню через 24–48 часов [14].

Появление нейтрофильных гранулоцитов в очаге острого воспаления обусловлено в значительной мере экспрессией Е-селектина на поверхности стимулированного цитокинами эндотелия. Фиксация нейтрофильных гранулоцитов на эндотелии при участии Е-селектина — первая необходимая стадия их миграции [15].

Суперсемейство иммуноглобулинов

Эта группа включает ряд молекул адгезии эндотелиальных клеток, в том числе ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule, CD54a), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (Vascular cellular adhesion

molecule, CD106), PECAM-1 (Platelet/endothelial cell adhesion molecule, CD31) [16,17].

ICAM-1 и VCAM-1 экспрессируются на поверхности эндотелия при увеличении пристеночного напряжения сдвига в определенном участке сосуда, при действии провоспалительных цитокинов, накоплении в субэндотелиальном пространстве окисленных липопротеидов и т.д.

ICAM-1 могут быть как конститутивными, так и индуцибельными, и экспрессируются на различных типах эндотелиальных клеток, эпителиальных клетках, фибробластах, тканевых макрофагах и др. J.F.M. Leenwenberg и соавторами было установлено, что в условиях *in vitro* индуцированная $TNF-\alpha$ и $IL-1$ экспрессия ICAM-1 на эндотелиальных клетках пупочной вены человека наблюдается в период 8–96 часов после стимуляции, что соответствует более поздней миграции в очаг воспаления лимфоцитов и моноцитов.

В культуре клеток эндотелия конститутивно синтезируются ICAM-2, и, в отличие от ICAM-1, экспрессия ICAM-2 не подвергается влиянию провоспалительных цитокинов. В связи с этим высказано предположение, что именно ICAM-2 определяют фоновый уровень адгезии лимфоцитов к эндотелию для обеспечения рециркуляции LFA-1-положительных лимфоцитов и инициации Т-клеточной адгезии к антигенпрезентирующим клеткам (АПК) [18].

VCAM-1 представлены на стимулированном эндотелии и вовлекаются в лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие. Экспрессия эндотелием молекул VCAM-1 как и ICAM-1 *in vitro* индуцируется провоспалительными цитокинами $TNF-\alpha$ и $IL-1\beta$. VCAM-1 связывается с β_1 -интегрином (VLA-4), который представлен на лимфоцитах некоторых субпопуляций, моноцитах, а также опосредует избирательную адгезию базофилов и эозинофилов, играя тем самым важную роль в аллергических реакциях. VLA-4 — единственная β_1 -интегриновая молекула, принимающая участие в адгезии клеток крови к эндотелию; остальные молекулы этого семейства опосредуют взаимодействие лейкоцитов с внеклеточным матриксом. VCAM-1/VLA-4 взаимодействие опосредует прочную адгезию циркулирующих моноцитов к эндотелию, тем самым обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в зоне воспаления.

PECAM-1 — конститутивный фактор, представленный на клетках эндотелия, моноцитах, полиморфноядерных нейтрофилах, интактных Т-клетках и тромбоцитах, участвует в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, ангиогенезе и активации интегринов [19].

Кадгерин

На эндотелии идентифицированы эндотелий-специфичные адгезивные молекулы — VE-кадгерин (CD144), которые концентрируются в области межэндотелиальных клеточных контактов. Антитела к VE-кадгерину нарушают межклеточное взаимодействие эндотелиоцитов и их адгезию к базальной мембране.

В дополнение к своим адгезивным функциям VE-кадгерин регулирует такие клеточные процессы, как апоптоз и пролиферация эндотелиальных клеток, а также модулирует функции рецепторов эндотелиального фактора роста [20, 21]. Увеличение экспрессии VE-кадгерина в *vasa vasorum* адвентиции поврежденных сосудов при рестенозе и атеросклерозе свидетельствует о том, что VE-кадгерин может являться одним из регуляторов патологического ангиогенеза.

J. Rohlena и соавт. была показана роль в патогенезе атеросклероза еще одной молекулы адгезии — CD81, мембранного белка из семейства тетраспанинов, который специфично экспрессирован на эндотелии атеросклеротических бляшек [22]. Авторы установили, что экспрессия CD81 связана с усиленной адгезией моноцитов к стимулированным эндотелиальным клеткам, сопоставимой с адгезией после стимуляции TNF- α . Влияние CD81 на адгезию мононуклеаров зависело от экспрессии ICAM-1 и VCAM-1, поскольку присутствие антител к ICAM-1 и к VCAM-1 снижало адгезивные свойства эндотелия. Авторы полагают, что экспрессия CD81 играет важную роль в начальных стадиях формирования атеросклеротической бляшки, увеличивая адгезию моноцитов при уже имеющейся воспалительной реакции в сосудистой стенке. Нарушения образования молекул адгезии могут носить как локальный, так и системный характер.

Взаимодействие лейкоцитов с клетками эндотелия характерно прежде всего для локального воспаления в стенке артериальных сосудов, лежащего в основе развития атеросклероза. Также воспаление имеет прямое отношение к реперфузионному повреждению тканей сердца [23], ремоделированию сосудистой стенки и развитию рестеноза после проведения ангиопластики [24, 25].

Экспериментальным путем установлено, что у собак блокада антителами молекул адгезии на нейтрофильных гранулоцитах и эндотелиоцитах существенно ослабляет поражение миокарда, обусловленного ишемией/реперфузией [26, 27].

Также антитела к CD11a/CD18, ICAM-1 и VCAM-1 уменьшают стимулированную ишемией/реперфузией адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам пупочной вены человека [28].

Активированные тромбоциты усиливают процесс адгезии нейтрофильных гранулоцитов к эндотелию и их миграции в сосудистую стенку при гипоксии/реоксигенации. Это обусловлено способностью активированных тромбоцитов адгезировать к лейкоцитам и затем «прокатываться» вместе с ними по эндотелию [29]. Реперфузия изолированного сердца крысы средой, содержащей только нейтрофильные гранулоциты, не оказывает влияния на сердце, тогда как при содержании в перфузате нейтрофилов и тромбоцитов реперфузия сопровождается ухудшением кардиодинамики [30]. Активированные тромбоциты также способны стимулировать эндотелиоциты: так, после 6 ч гипоксии последние, инкубированные вместе с тромбоцитами, характеризовались повышенной (на 63 % от исходного уровня) адгезией к нейтрофилам, в свою очередь вызывая их активацию. Это взаимодействие осуществляется через P-селектин, и его блокада на тромбоцитах угнетает активацию нейтрофильных гранулоцитов, их адгезию к эндотелию и трансэндотелиальную миграцию, ослабляя выраженность реперфузионного повреждения [31].

Антитела к PECAM-1 значительно снижают трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов в условиях ишемии/реперфузии сердца крысы с последующим уменьшением зоны некроза миокарда [32].

При моделировании острого тромбоза нижней полой вены у мышей дикого типа (C57BL/6) было показано, что P-селектины начинают проявлять регуляторную активность в венозной стенке через 6 часов после развития тромбоза и способствуют распространению тромба, тогда как активность E-селектинов была выявлена только на 6-й день с увеличением в последующие дни и ассоциирована с процессами организации тромбов [33]. Эти явления связаны с синтезом P- и E-селектина *de novo* в результате значительного увеличения в венозном эндотелии их мРНК. Антитела к P-селектину и PSGL-1 уменьшали размеры тромбов и число мигрировавших через эндотелий нейтрофилов [34]. Регуляторная активность селективных связана с образованием тромбоцитарных, лейкоцитарных и эндотелиальных микрочастиц, являющихся фрагментами клеточных мембран, обладающих прокоагуляционными и провоспалительными свойствами. Микрочастицы — производные тромбоцитов участвуют в развитии тромбоза [35]. Микрочастицы — производные лейкоцитов связаны с активацией эндотелиальных клеток и индукцией генов провоспалительных цитокинов [36]. Микрочастицы — производные эндотелиальных клеток индуцируют освобождение антигена тканевого фактора моноцитов и увеличивают его экспрессию [37].

В исследованиях Nam A.S. с соавторами и Norman K. с соавторами было показано, что ингибирование селектинов и комбинированный дефицит генов Р-селектина/Е-селектина приводят к уменьшению продукции микрочастиц и торможению процессов тромбообразования [38, 39].

При системной воспалительной реакции, развивающейся при инфекционных заболеваниях, травмах, ожогах, панкреатите, эндотоксемии, наблюдается выраженная гиперцитокинемия, экспрессия молекул адгезии на поверхности как эндотелия, так и лейкоцитов, и выраженная нерегулируемая адгезия лейкоцитов прежде всего к эндотелию венул. Это приводит к обтурации венул, повышению гидростатического давления в капиллярах и увеличению их проницаемости [40, 41].

На сегодняшний день доказана роль в развитии атеросклероза системного воспаления, способного как ускорять течение атеросклеротического поражения в стабильной фазе, так и приводить к разрушению бляшки при ее нестабильном состоянии [42].

Для изучения роли молекул адгезии в развитии атеросклероза широко используют генетические модели атеросклероза у мышей.

У Apo E^{-/-} дефицитных мышей, у которых развивается атеросклероз при содержании на диете с низким содержанием жиров, повышенная экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 наблюдается задолго до развития атеросклеротического поражения [43].

У мышей, дефицитных по Р-селектину и ICAM-1 и получавших диету с высоким содержанием жира, площадь атеросклеротических жировых полосок была меньше на 50–75 %. У мышей с двойным нокаутом (Apo E^{-/-} и ICAM-1^{-/-}) по сравнению с мышами, нокаутными только по гену Apo E, отмечалось значительное уменьшение площади поражения аорты [44–46].

Приведенные данные убедительно свидетельствуют, с одной стороны, об участии эндотелиальных молекул адгезии на самой ранней стадии развития атеросклероза, а с другой стороны, показывают, что целенаправленное воздействие также позволяет влиять на обширность патологического процесса.

Роль VCAM-1 в развитии атеросклероза была убедительно доказана в опытах со скрещиванием мышей с мутацией в гене VCAM-1 с мышами, нокаутными по Apo E и LDLR (дефицит рецепторов для ЛПНП). У мышей-гомозигот (Apo E^{-/-} и VCAM-1^{D4D/D4D}) по сравнению с мышами, нокаутными по Apo E, область атеросклеротического поражения сонной артерии уменьшалась на 84 %, а у мышей-гомозигот (LDLR^{-/-} и VCAM-1^{D4D/D4D}) площадь повреждения аорты снижалась на 40 % [47].

У Apo E^{-/-} мышей, которые получали диету с высоким содержанием жиров, блокада антителами Р-селектина и PSGL-1 приводила к нарушению адгезии моноцитов в сонной артерии. Антитела к субъединице α_4 интегрина $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4), являющегося лигандом для VCAM-1, и к VCAM-1 ингибировали рекрутирование макрофагов в атеросклеротическую область и способствовали увеличению скорости перекачивания моноцитов по эндотелию, тем самым препятствуя их прикреплению и трансэндотелиальной миграции [48–51]. В другом исследовании было показано, что блокада антителами интегрина α_4 и ICAM-1 у Apo E^{-/-} мышей способствует снижению численности моноцитов в атеросклеротической бляшке [52]. У мышей-гомозигот (Apo E^{-/-} и VCAM-1^{D4D/D4D}) отмечалось значительное снижение в артериях экспрессии VCAM-1 и инфильтрации моноцитами сосудистой стенки.

Доказано, что ведущая роль в формировании неоинтимы и рестеноза артерий также принадлежит VCAM-1. Это происходит как за счет усиления инфильтрации моноцитами атеросклеротических участков, так и в результате непосредственного влияния VCAM-1 на пролиферацию гладкомышечных клеток.

У мышей Apo E^{-/-} с наследственной гиперхолестеринемией образование неоинтимы после травмы сонной артерии ингибируется моноклональными антителами, блокирующими VCAM-1 [53]. У мышей с мутацией 4 домена VCAM-1 (VCAM-1^{D4D/D4D}) процесс формирования неоинтимы и рестеноза после повреждения артерий ограничен [54].

В начале 90-х годов для различных МКА были идентифицированы растворимые, не фиксированные на мембране формы (рМКА), образование которых обусловлено либо протеолитическим отщеплением с поверхности клеток фрагмента мембранной формы МКА (шеддинг), либо в результате синтеза с участием мРНК, кодирующей изоформу МКА, не содержащую трансмембранного участка [55]. Образование рМКА обычно ассоциировано с активацией и повреждением эндотелиальных клеток, и, таким образом, их содержание в плазме крови может отражать функциональное состояние эндотелия [56–58].

Данные об уровне рМКА при ишемической болезни сердца (ИБС) и остром коронарном синдроме (ОКС) противоречивы. По данным Blankenberg S. и соавторов, при ИБС уровень sVCAM-1 был повышен и являлся маркером фатальных кардиоваскулярных событий в будущем (с 3-кратным увеличением риска) [59]. К аналогичному заключению о прогностическом значении высокого уровня sVCAM-1 в отношении риска последующего раз-

вития у больных ИБС инфаркта миокарда (ИМ) пришли T. Kemner и соавт. [60]. По нашим данным [61], повышенное содержание sVCAM-1 отмечалось у 43,9 % больных нестабильной стенокардией (n = 107) и у 62,6 % больных острым инфарктом миокарда (n = 83). В исследовании N. Ghaisas и соавторов [62] было выявлено значимое повышение уровня циркулирующего растворимого P-селектина у больных с нестабильной стенокардией (НС) по сравнению со стабильной стенокардией (СС). H. Shimomura и соавторы [63] выявили более высокий уровень P-селектина у больных ИМ при поступлении в стационар по сравнению с группой НС и контролем. Предполагается, что повышенный уровень P-селектина может быть связан с активацией эндотелиальных клеток при ИМ.

По данным F. Blann и соавторов [64], уровни sVCAM-1, sICAM-1 и sE-селектина были достоверно выше в группах больных с ИБС и каротидным атеросклерозом по сравнению с контролем, однако авторы не подтвердили, что повышенный уровень VCAM-1 у больных с ИБС являлся предиктором неблагоприятного исхода. В ARIC Study [65] уровень sVCAM-1 у больных с ИБС, каротидным атеросклерозом и в контроле статистически значимо не отличался между группами. По нашим данным у больных ОКС не выявлено статистически значимых изменений в содержании sVCAM-1 как при наличии сопутствующей гипертонической болезни (ГБ), так и без ГБ [66]. В работе L. Lemos и соавт. [67] у пациентов с ИМ и контролем был исследован исходный уровень sVCAM-1, однако значимой разницы с контрольной группой установлено не было. Более того, sVCAM-1 не был связан с риском неблагоприятных исходов.

При сравнительной оценке прогностического значения pMKA у здоровых мужчин, наблюдавшихся в рамках программы British Regional Heart Study, установлено, что высокий исходный уровень sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектина и sP-селектина достоверно коррелировал с риском развития сосудистых осложнений. Однако прогностическое значение MKA уменьшалось при исключении вклада классических факторов риска [68].

Эти данные не совпадают с результатами Ridker и соавторов, которые обнаружили, что у здоровых женщин при увеличении базального уровня P-селектина риск развития сосудистых осложнений, включая ИМ, линейно нарастал по мере увеличения концентрации P-селектина и не зависел от классических факторов риска [69].

Серия исследований посвящена изучению динамики содержания pMKA при ОКС [70]. По данным N. Mulvihill и соавторов [71], у 90 больных

с ОКС без подъема ST уровень MKA всех четырех типов существенно увеличивался в острый (первые 72 часа от момента поступления в стационар) период, сохранялся повышенным 3–6 месяцев, а затем постепенно снижался к концу 12-го месяца; у 27 пациентов (30 %) в течение периода наблюдения развились кардиальные события, и уровень sVCAM-1 (но не других MKA) в этой группе больных был значительно выше. P.M. Ridker и соавторы рассматривают повышение концентрации MKA как подтверждение ключевой роли воспаления в патогенезе ОКС, интенсивность которого влияет на клинический исход данного заболевания [72].

По данным же P. Gurbel и соавторов [73], у больных, поступивших в отделение интенсивной терапии с болями в сердце, только увеличение концентрации sP-селектина (но не sICAM-1, sVCAM-1 и sE-селектина) в острый период достоверно ассоциировалось с тяжелыми сосудистыми осложнениями в последующие 3 месяца.

Учитывая собственные результаты и данные литературы, можно сделать вывод, что образование растворимых форм молекул адгезии, особенно sVCAM-1, свидетельствует о развитии при ОКС адгезионной формы дисфункции эндотелия.

Эндотелий имеет неоднородную структуру. Клетки эндотелия коронарных, легочных, церебральных сосудов имеют существенные различия по экспрессии генов и спектру структурных белков, ферментов, медиаторов и рецепторов. Например, эндотелиоциты легочной артерии содержат больше АПФ, чем эндотелиоциты мозговых артерий [74]. В сосудах легких, как известно, происходит интенсивная адгезия лейкоцитов (маргинальный пул). У крыс межклеточная молекула адгезии (ALCAM, или CD166) экспрессируется на эндотелии капилляров легких, однако отсутствует на эндотелии крупных легочных артерий и вен [75]. Секреция стимулированным эндотелием фактора Виллебранда (vWF) играет важную роль в тромбообразовании, а экспрессия P-селектина обеспечивает трансмиграцию нейтрофилов. В легочных артериях и артериолах vWF и P-селектин локализуются в тельцах Weibel-Palade. Парадоксальным является тот факт, что, несмотря на отсутствие телец Weibel-Palade в эндотелии легочных капилляров, эндотелиоциты все же экспрессируют и vWF, и P-селектин [76]. Патофизиологическое 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.

В сердце эндокардиальный эндотелий, в отличие от эндотелиоцитов капилляров, характеризуется экспрессией коннексинов CX43, CX40 и CX37 (коннексины — политопные интегральные мембранные белки, кодирующие мембранные щелевые мостики). На эндотелии эндокарда отмечается высокая экспрессия vWF и eNOS. В эндокардиальных эндотелиоцитах наибольшая концентрация eNOS отмечается в аппарате Гольджи, тогда как в миокардиальных капиллярных эндотелиоцитах eNOS распределена по всей цитоплазме [77].

Для исследования молекул адгезии эндотелиальных клеток (ЭК) и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием широко используют культуры ЭК, полученных из пупочной вены и аорты человека. Для ЭК аорты характерна выраженная гетерогенность экспрессии молекул адгезии [78]. В отличие от пупочной вены, часть эндотелиальных клеток аорты не содержит P-селектин. При стимуляции тромбином, а также в результате воздействия гемодинамических факторов происходит транслокация P-селектина из телец Weibel-Palade на поверхность ЭК, однако выраженность экспрессии P-селектина неодинакова в разных ЭК аорты. Можно предположить, что в условиях целостного организма эндотелиальные клетки в различных отделах аорты и артерий по-разному реагируют на стимуляцию.

Экспрессия VCAM-1 и E-селектина ЭК пупочной вены происходит только в ответ на обработку цитокинами, то есть является индуцибельной. Hauser и соавторы отмечают неспособность ЭК подвздошной артерии человека, в отличие от ЭК подвздошной вены, экспрессировать VCAM-1 даже в ответ на стимуляцию цитокинами [79]. В работе же Т.В. Вызовоной [78] было показано, что ЭК аорты человека способны экспрессировать VCAM-1 в отсутствие индукторов и отвечают усилением экспрессии VCAM-1 на обработку цитокинами даже в очень низких концентрациях. В то же время не стимулированные ЭК аорты человека не экспрессировали E-селектин (в отличие от VCAM-1). Было установлено, что только обработка цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1) ведет к появлению E-селектина на поверхности ЭК аорты. Максимум экспрессии приходится на 4 часа после добавления индуктора, а потом уровень экспрессии уменьшается.

В отношении молекулы адгезии ICAM-1 было показано, что ЭК аорты конститутивно экспрессируют ICAM-1 и эта экспрессия возрастает после обработки ЭК цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1). При этом не все ЭК аорты содержат конститутивные PECAM-1.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что в полиморфной культуре ЭК аорты

человека наблюдается гетерогенность экспрессии молекул адгезии. Экспрессия и распределение МКА изменяются не только под действием экзогенно добавленных цитокинов, но и при действии гемодинамических факторов, и в присутствии гладкомышечных клеток (ГМК). Можно предположить, что некоторые из этих факторов определяют гетерогенность экспрессии эндотелиальных молекул адгезии в организме. Возможно, что различия ЭК по содержанию молекул клеточной адгезии коррелируют с различной способностью ЭК взаимодействовать с лейкоцитами. В этом случае гетерогенность экспрессии МКА может отражать неоднородность различных участков сосудистого русла для инфильтрации моноцитами и лимфоцитами, и, возможно, развития атеросклеротических повреждений.

Способность провоспалительных медиаторов инициировать взаимодействие адгезивных молекул с их лигандами ингибируется оксидом азота (NO), образующимся в эндотелии. По данным K.L. Davenpeck с соавторами и T.W. Gauthier с соавторами, угнетение NO-синтазы сопровождается увеличением экспрессии P-селектина и ICAM-1 [80, 81].

Высокий уровень C-реактивного белка приводит к существенному увеличению синтеза провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках, при этом стимулируется экспрессия ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина.

При исследовании механизмов действия статинов было установлено, что одним из их плеiotропных свойств является способность оказывать противовоспалительное и эндотелиопротективное действие. В частности, симвастатин оказывает благоприятное действие по снижению провоспалительного эффекта C-реактивного белка [82, 83]. M.I. Yoshida и соавторы оценивали липиднезависимые противовоспалительные эффекты церивастатина по его влиянию на моноцитарно-эндотелиальные взаимодействия *in vitro*. Полученные результаты показали, что моноцитоподобные клетки U937 (лейкемическая моноцитарная лимфома) после инкубации в течение 48 час с церивастатином значительно слабее адгезировали к монослою активированных интерлейкином-1 эндотелиальных клеток пупочной вены человека, при этом на моноцитах уменьшалась экспрессия интегрин-адгезирующих молекул CD 11 α , CD 18 и VLA-4 [84].

Антивоспалительные эффекты статинов обусловлены и иными механизмами их действия. Еще в 1999 г. U. Ikeda и соавторы установили, что флувастатин и симвастатин (но не правастатин) существенно ингибировали ангиотензин II — индуцированную секрецию интерлейкина-6 в культуре гладкомышечных клеток человека. Это сопрово-

ждалось снижением уровня С-реактивного белка, и, как следствие, уменьшением экспрессии молекул адгезии на эндотелии [85, 86].

Антагонисты кальция (АК) оказывают ангиопротективный эффект, обусловленный снижением тока ионов Са через L-каналы и уменьшением адгезии моноцитов и тромбоцитов к эндотелию. В частности, в культуре ЭК пупочной вены липофильный АК небиволол способствовал снижению экспрессии Р-селектина, а лацидипин и другие АК дигидропиридинового ряда значительно снижали экспрессию ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина, индуцированную TNF- α [87].

Большое значение в поражении органов-мишеней при атеросклерозе имеет ангиотензин II. В настоящее время доказано, что он участвует практически на всех этапах атерогенеза, в том числе стимулирует высвобождение молекул адгезии на эндотелии, превращение моноцитов в макрофаги, модификацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), формирование «пенистых» клеток, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Протективный эффект ингибиторов АПФ, в частности, зофеноприла, на эндотелий осуществляется за счет его воздействия на NO: активируя эндотелиальную NO-синтазу, препарат ингибирует высвобождение эндотелина-1 и молекул адгезии и стимулирует продукцию NO [88]. L. Cominacini и соавторы показали, что в культуре ЭК пупочной вены человека зофеноприл ингибирует экспрессию VCAM-1, ICAM-1 и Е-селектина, индуцированную TNF- α и oxLDL в результате снижения активности ядерного фактора NF- κ B [89].

Создание селективных ингибиторов молекул адгезии на сегодняшний день является перспективным направлением в плане лечения атеросклероза и его осложнений, поскольку экспериментальным путем доказана роль антител к молекулам адгезии в ограничении области инфаркта миокарда и подавлении трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в условиях ишемии/реперфузии.

Таким образом, дальнейшее исследование адгезионной формы эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе атеросклероза, является актуальной проблемой экспериментальной и клинической фармакологии для поиска веществ с эндотелиопротекторным действием не только среди известных препаратов, но и путем создания новых соединений.

Литература

1. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. и др. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилиум. — 2007. — № 18. — С. 31–35.

2. Gerrity R.G. The role of the monocyte in atherogenesis // *Am. J. Pathol.* — 1981. — Vol. 103. — P. 181–190.

3. O'Brien K.D., Allen M.D., McDonald T.O. et al. Vascular cell endothelial molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 945–951.

4. Rohde L.E., Lee R.T., Rivero J. et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 1765–1770.

5. Jang Y., Lincoff A.M., Plow E.F. et al. Cell adhesion molecules in coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 1591–1601.

6. Белоцкий С.М., Авталион П.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. — М.: Изд-во БИНОМ, 2008. — 240 с.

7. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. — СПб, 1998. — 113 с.

8. Фрейдлин И.С., Старикова Э.А. Эндотелиальная клетка как мишень действия бактерий и их компонентов // *Медицинский академический журнал.* — 2010. — № 4. — С. 95–106.

9. Carlos T.M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules // *Blood.* — 1994. — Vol. 84. — P. 2068–2101.

10. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.М. Иммунология. — М.: Мир, 2000. — 592 с.

11. McEver R.P. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow // *Curr. Opin. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 14. — P. 581–586.

12. Khew-Goodall Y., Butcher C.M., Litwin M.S. et al. Chronic expression of P-selectin on endothelial cells stimulated by the T-cell cytokine, interleukin 3 // *Blood.* — 1996. — Vol. 87. — P. 1432–1438.

13. Park E.Y., Smith M.J., Stropp E.S. et al. Comparison of PSGL-1 microbead and neutrophil rolling: microvillus elongation stabilizes P-selectin bond clusters // *Biophys. J.* — 2002. — Vol. 82. — P. 1835–1847.

14. Leenwenberg J.F.M., Smeets E.F., Neeffjes J.J. et al. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro // *Immunology.* — 1992. — Vol. 77. — P. 543–549.

15. Burdick M.M., Bochner B.S., Collins B.E. et al. Glycolipids support E-selectin-specific strong cell tethering under flow // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 284. — P. 42–49.

16. Plow E.F., Haas T.A., Zhang L. et al. Ligand binding to integrins // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275 (29). — P. 21785–21788.

17. Juliano R.L. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: functions of integrins, cadherins, selectins, and immunoglobulin-superfamily members // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2002. — Vol. 42. — P. 283–323.

18. Vestweber D. ICAM-2: regulator of leukocyte migration and angiogenesis // *Blood.* — 2005. — Vol. 106, № 5. — P. 1510–1511.

19. Newman P.J., Newman D.K. Signal transduction pathways mediated by PECAM-1: new roles for an old

- molecule in platelet and vascular cell biology // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 953–964.
20. Carmeliet P., Lampugnani M-G, Moons L. et al. Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis // *Cell.* — 1999. — Vol. 98. — P. 147–157.
21. Gory-Faure S., Prandini M.H., Pointu H. et al. Role of vascular endothelial-cadherin in vascular morphogenesis // *Development.* — 1999. — Vol. 126. — P. 2093–2102.
22. Rohlena J., Volger O.L., van Buul J.D. et al. Endothelial CD81 is a marker of early human atherosclerotic plaques and facilitates monocyte adhesion // *Cardiovasc. Res.* — 2009. — Vol. 81, № 1. — P. 187–196.
23. Mehta J.L., Nichols W.W., Mehta P. Neutrophils as potential participants in acute myocardial ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1988. — Vol. 11. — P. 1309–1316.
24. Cipollone F., Marini M., Fazio M. et al. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 327–334.
25. Ikeda H., Nakayama H., Oda T. et al. Neutrophil activation after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Am. Heart J.* — 1994. — Vol. 128. — P. 1091–1098.
26. Chen L.Y., Nichols W.W., Hendricks J.B. et al. Monoclonal antibody to P-selectin (PB1.3) protects against myocardial reperfusion injury in dogs // *Cardiovasc. Res.* — 1994. — Vol. 28, № 9. — P. 1414–1422.
27. Lefer D.J., Shandelya S.M.L., Serrano C.V. et al. Cardioprotective actions of a monoclonal antibody against CD-18 in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Circulation.* — 1993. — Vol. 8. — P. 779–787.
28. Jordan J.E., Zhao Z.Q., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 43, № 4. — P. 860–878.
29. Kodaki S., Sawa Y., Sano T. et al. Selectin on activated platelets enhances neutrophil endothelial adherence in myocardial reperfusion injury // *Circulat. Res.* — Vol. 84, № 5. — P. 516–524.
30. Lefer A.M., Campbell B., Scalia R. // Synergism between platelets and neutrophils in provoking cardiac dysfunction after ischemia and reperfusion. Role of selectins // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 1322–1328.
31. Tojo S.J., Yokota S., Koike H. et al. Reduction of rat myocardial ischemia and reperfusion injury by sialyl Lewis X oligosaccharide and anti-rat P-selectin antibodies // *Glycobiology.* — 1996. — Vol. 6. — P. 463–469.
32. Gumina R.J., Schultz J. E., Yao Z. Antibody to platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 reduces myocardial infarct size in a rat model of ischemia-reperfusion injury // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94. — P. 3327–3333.
33. Myers D.D., Farris D.M., Hawley A.E. et al. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis // *J. Surg. Res.* — 2002. — Vol. 108. — P. 212–221.
34. Myers D.D., Hawley A.E., Farris D.M. et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis // *J. Vasc. Surg.* — 2003. — Vol. 38, № 5. — P. 1075–1089.
35. Walenga J.M., Jeske W.P., Messmore H.L. Mechanisms of venous and arterial thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2000. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 13–20.
36. Mesri M., Altieri D.C. Leukocyte microparticles stimulate endothelial cell cytokine release and tissue factor induction in a JNK1 signaling pathway // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 23111–23118.
37. Sabatier F., Roux V., Anfosso F. et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity // *Blood.* — 2002. — Vol. 99. — P. 3962–3970.
38. Ham A.S., Goetz D.J., Klibanov A.L. et al. Microparticle adhesive dynamics and rolling mediated by selectin-specific antibodies under flow // *Biotechnol. Bioeng.* — 2007. — Vol. 96, № 3. — P. 596–607.
39. Norman K.E., Katopodis A.G., Thoma G. et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 supports rolling on E- and P-selectin in vivo // *Blood.* — 2000. — Vol. 96, № 10. — P. 3585–3591.
40. Миронов П.И., Альес В.Ф. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе // *Новости науки и техники. Информ. сб. Серия: Медицина. Вып. Реаниматол. и интенсив. терапия. Анестезиол. / ВИНТИ.* — 2000. — № 4. — С. 1–9.
41. Молчанова Л.В., Мороз В.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: Молекулы адгезии (Обзор литературы) // *Новости науки и техники. Информ. сб. Серия: Медицина. Вып. Реаниматол. и интенсив. терапия. Анестезиол. / ВИНТИ.* — 1999. — № 2. — С. 10–17.
42. Nakashima Y., Wight T.N., Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 79. — P. 14–23.
43. Bourdillon M.C., Poston R.N., Covacho C. et al. ICAM-1 deficiency reduces atherosclerotic lesions in double-knockout mice (ApoE (-/-) / ICAM-1 (-/-) fed a fat or a chow diet // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 12. — P. 2630–2635.
44. Collins R.G., Velji R., Guevara N.V. et al. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 191. — P. 189–194.
45. Dong Z.M., Brown A.A., Wagner D.D. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in ApoE-deficient mice // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 2290–2295.
46. Johnson R.C., Chapman S.M., Dong Z.M. et al. Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 1037–1043.
47. Cybulsky M.I., Liyama K., Dong Z.M. et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107, № 10. — P. 1255–1262.
48. Patel S.S., Thiagarajan R., Willerson J.T. et al. Inhibition of $\alpha 4$ integrin and ICAM-1 markedly attenuate mac-

rophage homing to atherosclerotic plaques in apoE-deficient mice // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 75–81.

49. Ramos C.L., Huo Y., Jung U. et al. Direct demonstration of P-selectin- and VCAM-1-dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1237–1244.

50. Nakashima Y., Raines E.W., Plump A.S. et al. Up-regulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient mouse // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — Vol. 18. — P. 842–851.

51. Nageh M.F., Sandberg E.T., Marotti K.R. et al. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 1517–1520.

52. Shih P.T., Brennan M.L., Vora D.K. et al. Blocking very late antigen-4 integrin decreases leukocyte entry and fatty streak formation in mice fed an atherogenic diet // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 84. — P. 345–351.

53. Oguchi S., Dimayuga P., Zhu J. et al. Monoclonal antibody against vascular cell adhesion molecule-1 inhibits neointimal formation after periadventitial carotid artery injury in genetically hypercholesterolemic mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 12. — P. 1729–1736.

54. O'Brien K.D., Allen M.D., McDonald T.O. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 945–951.

55. Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии — 1 при ишемической болезни сердца // *Кардиология*. — 2002. — № 9. — С. 12–16.

56. Rattazzi M., Puato M., Faggini E. et al. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease // *J. Nephrol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 11–20.

57. Malik I.S., Hascard D.O. Soluble adhesion molecules in ischaemic heart disease // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20, № 14. — P. 990–991.

58. Morisaki N., Saito I., Tamura K. et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease // *Atherosclerosis*. — 1997. — Vol. 131. — P. 43–48.

59. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C. et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1336–1341.

60. Kerner T., Ahlers O., Reschreiter H. et al. Adhesion molecules in different treatments of acute myocardial infarction // *Critical Care*. — 2001. — Vol. 5, № 3. — P. 145–150.

61. Васина Л.В. Маркеры апоптоза и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. — 2004. — № 4 (12). — С. 5–10.

62. Ghaisas N.K., Shahi C.N., Goggins M. et al. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina // *Am. J. Card.* — 1997. — Vol. 80. — P. 617–619.

63. Shimomura H., Ogawa H., Arai H. et al. Serial changes in plasma levels of soluble P-selectin in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Card.* — 1998. — Vol. 81, № 4. — P. 397–400.

64. Blann A.D., Lip G.Y. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease and its risk factors — what can soluble levels tell us? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 5. — P. 1745–1747.

65. Hwang S.-J., Ballantyne S.M., Sharrett R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 4219–4225.

66. Васина Л.В. Клеточные и гуморальные маркеры апоптоза при остром коронарном синдроме в сочетании с гипертонической болезнью // *Артериальная гипертензия*. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 332–335.

67. Lemos J.A., Hennekens C.H., Ridker P.M. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36. — P. 423–426.

68. Mulvihill N.T., Foley J.B., Murphy R.T. et al. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules // *Heart*. — 2001. — Vol. 85. — P. 623–627.

69. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 491–496.

70. O'Malley T., Ludlam C.A., Riemersma R.A. et al. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule -1; potential risk factor for the acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1226–1234.

71. Mulvihill N., Foley G.B., Ghaisas N. et al. Early temporal expression of soluble cellular adhesion molecules in patients with unstable angina and subendocardial myocardial infarction // *Am. J. Card.* — 1999. — Vol. 83. — P. 1265–1267.

72. Ridker P.M., Hennekens C.H., Johnson B.R. et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule — 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 88–92.

73. Gurbel P.A., Kereiakes D.J., Dalesandro M.R. et al. Role of soluble and platelet bound P-selectin in discriminating cardiac from noncardiac chest pain at presentation in the emergency department // *Am. Heart J.* — 2000. — № 2, Pt. 1. — P. 320–328.

74. Baudin B., Berard M., Carrier J.L. et al. Vascular origin determines angiotensin I-converting enzyme expression in endothelial cells // *Endothelium*. — 1997. — Vol. 5, № 1. — P. 73–84.

75. Gebb S., Stevens T. On lung endothelial cell heterogeneity // *Microvasc. Res.* — 2004. — Vol. 68. — P. 1–12.

76. *Ochoa C.D., Wu S., Stevens T.* New developments in lung endothelial heterogeneity: von Willebrand factor, P-selectin, and the Weibel-Palade body // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2010. — Vol. 36, № 3. — P. 301–308.

77. *Brutsaert D.L., Franssen P., Andries L.J. et al.* Cardiac endothelium and myocardial function // *Cardiovasc. Res.* — 1998. — Vol. 38. — P. 281–290.

78. *Вызова Т.В.* Молекулы клеточной адгезии в культуре эндотелиальных клеток аорты человека: дис. ... канд. биол. наук. — М., 1995. — С. 3–7.

79. *Hauser I.A., Johnson D.R., Madri J.A.* Differential induction of VCAM-1 on human iliac venous and arterial endothelial cells and its role in adhesion // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 151, № 10. — P. 5172–5185.

80. *Davenpeck K.L., Gauthier T.W., Lefer A.M.* Inhibition of endothelial nitric oxide promotes P-selectin expression and actions in the rat microcirculation // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1050–1058.

81. *Gauthier T.W., Scalia R., Murohara T. et al.* Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1652–1659.

82. *Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T.* Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2165–2168.

83. *Pasceri V., Chang J.S., Willerson J.T. et al.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2531–2534.

84. *Yoshida M., Sawada T., Ishii H. et al.* Hmg-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro: involvement of Rho GTPase-dependent mechanism // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21, № 7. — P. 1165–1171.

85. *Ikeda U., Ito T., Shimada K.* Statins and C-reactive protein // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 9160. — P. 1274–1275.

86. *Sparrow C.P., Burton C.A., Hernandez M. et al.* Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 115–121.

87. *Cominacini L., Pasini A.F., Pastorino A.M. et al.* Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, № 12, Pt. 2. — P. 1837–1841.

88. *Несукай Е.Г.* Зофеноприл: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с особыми свойствами // *Украинский кардиологический журнал.* — 2013. — № 2. — С. 97–102.

89. *Cominacini L., Pasini A., Garbin U. et al.* Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15, № 10, Pt. 1. — P. 891–895.