

УДК 577.218

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ АСПЕКТЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© 2023 г. Е. А. Стрельникова^а, Р. Е. Калинин^а, И. А. Сучков^а,
Н. В. Короткова^а, Н. Д. Мжаванадзе^а, *

^а Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Рязань, 390026 Россия

*e-mail: ekaterina3333@rambler.ru

Поступила в редакцию 23.06.2022 г.

После доработки 30.10.2022 г.

Принята к публикации 30.10.2022 г.

Эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю стенку кровеносных сосудов, контактируют с кровью и растворенными в ней веществами, подвергаются механическим воздействиям и демонстрируют заметную неоднородность в своей реакции на экзогенные и эндогенные стимулы. Эндотелиальные клетки обладают уникальными свойствами, которые зависят от их расположения, определяются сосудистыми нишами и играют важную роль в регуляции гомеостаза сосудистой системы. Динамическое фенотипическое переключение эндотелиальной гетерогенности может привести к дисфункции эндотелиальных клеток и сыграть существенную роль в патогенезе множества заболеваний. В настоящее время пристальное внимание привлекает эндотелиально-мезенхимальный переход (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) – процесс, при котором эндотелиоциты приобретают новые свойства, экспрессируют маркеры мезенхимальных клеток, такие как альфа-актин гладких мышц и виментин, что приводит к изменению их морфологии и появлению способности к миграции. EndMT может индуцироваться различными стимулами или патологическими состояниями, включая воспаление, гипоксию, окислительный стресс. EndMT играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. В представленном обзоре рассмотрены маркеры, индукторы и ингибиторы EndMT, методы изучения *in vitro* и *in vivo* EndMT, а также роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: эндотелиоциты, эндотелиально-мезенхимальный переход, эндотелиальная дисфункция, маркеры EndMT, индукторы и ингибиторы EndMT

DOI: 10.31857/S0026898423030138, **EDN:** CHRLDQ

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальные клетки (ЭК) играют ключевую роль в поддержании гомеостаза сосудов в ответ на различные стимулы. Они могут контролировать сосудистый тонус, проницаемость, коагуляцию и воспаление за счет регуляции многочисленных медиаторов, таких как продуцируемые эндотелием расслабляющий и сокращающий факторы, молекулы клеточной адгезии, цитокины и хемокины [1].

Однако сосудистое повреждение, вызванное различными вмешательствами, такими как ангиопластика, стентирование [2], и заболеваниями, например, сахарным диабетом и гипертонией, а также иммуноопосредованное повреждение могут привести к эндотелиальной дисфункции с последующим нарушением или потерей нормальных функций ЭК. В условиях хронического воспаления устойчивая активация эндотелиоцитов провоспалительными стимулами, такими

Сокращения: ГМК – гладкомышечные клетки; ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени; ЭК – эндотелиальные клетки; BMP – костный морфогенетический белок (Bone Morphogenetic Protein); EMT – эпителиально-мезенхимальный переход (Epithelial-to-Mesenchymal Transition); EndMT – эндотелиально-мезенхимальный переход (Endothelial-Mesenchymal Transition); EPCR – эндотелиальный рецептор белка С (Endothelial Cell Protein C Receptor); FGF – фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor); ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1); IL – интерлейкин (Interleukin); NF-κB – транскрипционный ядерный фактор-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1); PECAM-1 – молекула адгезии эндотелиальных клеток к тромбоцитам (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule); SM22α – гладкомышечный белок 22α (Smooth Muscle 22α); TGF-β – трансформирующий фактор роста β (Transforming Growth Factor-β); TNF-α – фактор некроза опухоли-α (Tumor Necrosis Factor α); VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток (Vascular Cell Adhesion Molecule 1); α-SMA – гладкомышечный актин α (α-Smooth Muscle Actin).

как интерлейкин (IL)-6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 β и патогены, вызывает изменения нормальной функции ЭК, что приводит к нарушению зависимого от эндотелия иммунного ответа, который является признаком эндотелиальной дисфункции [3]. Эндотелиальная дисфункция вносит вклад в патогенез многих патологических состояний, включая фиброз, атеросклероз, легочную артериальную гипертензию и патологический ангиогенез.

ПОНЯТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Эндотелиально-мезенхимальный переход (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) рассматривается как ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, посредством которого ЭК может претерпевать значительные изменения. EndMT – это процесс фенотипического перехода эндотелиоцитов, при котором снижается экспрессия эндотелиальных маркеров (CD31, фактор Виллебранда, vWF, VE-кадгерин) и увеличивается экспрессия мезенхимальных маркеров (α -SMA, виментин). EndMT сопровождается потерей межклеточных контактов и клеточной полярности, что приводит к приобретению веретенообразной морфологии, мигрирующего и инвазивного фенотипа с усилением продукции компонентов внеклеточного матрикса. В некоторых случаях EndMT приводит к отслоению и миграции происходящих из эндотелиоцитов мезенхимальных клеток в подлежащую ткань [4, 5]. EndMT был впервые описан в эмбриональном развитии в процессе ангиогенеза и образования эндокардиальных подушек сердца, предшественников сердечных клапанов [6]. EndMT играет фундаментальную роль в эмбриогенезе сердца и сосудов в норме, все больше данных указывает на его участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Концептуально EndMT – это переход клеток от эндотелиального фенотипа к мезенхимально-подобному. Однако не существует согласованных критериев определения EndMT на молекулярном уровне. Это становится препятствием для трактовки результатов исследований, поскольку отсутствует стандартизация и низка сопоставимость данных, полученных на разных модельных системах и в разных лабораториях. Далее мы рассмотрим современные маркеры EndMT.

МАРКЕРЫ EndMT

В число ключевых маркеров EndMT эндотелиального профиля входят:

1) молекула клеточной адгезии-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1, или CD31). Эта молекула участвует в определении барьерной

функции эндотелия путем образования межклеточных контактов, поддерживает множество сосудистых функций, а также вовлечена в трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, ангиогенез и активацию интегринов [8]. PECAM-1 экспрессируется на поверхности тромбоцитов и лейкоцитов, концентрируется в межклеточных соединениях ЭК сосудов [9];

2) фактор Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) – гликопротеин крови, участвующий в процессах воспаления и гемостаза, в частности, адгезии тромбоцитов. Основной функцией фактора Виллебранда является адгезия тромбоцитов к местам повреждения сосудов путем связывания со специфическими гликопротеинами мембраны тромбоцитов и с компонентами соединительной ткани, а также взаимодействие с другими белками, в частности с фактором VIII, важным для адгезии тромбоцитов к раневым участкам [10];

3) VE-кадгерин (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin) – представитель семейства кадгеринов [11], кальций-зависимый гликопротеин, специфичный для ЭК. VE-кадгерин участвует в образовании адгезионных соединений, которые играют важную роль в изменении сосудистой проницаемости, а также выполняет сигнальную функцию. Передача сигналов через VE-кадгерин влияет на поведение ЭК, воздействуя на активность рецепторов факторов роста и регулируя тем самым ангиогенез. Благодаря своим адгезивным и сигнальным свойствам, VE-кадгерин поддерживает тонкий баланс между пластичностью и целостностью межклеточных соединений, которые необходимы ЭК для поддержания барьерной функции кровеносных сосудов и сохранению при этом способности динамически реагировать на сигналы воспаления и факторов роста [12].

К основным маркерам EndMT мезенхимального профиля относятся:

1) виментин – основной компонент цитоскелета мезенхимальных клеток, играющий значимую роль в поддержании и закреплении положения органелл в цитоплазме, формы клеток, целостности цитоплазмы и стабилизации взаимодействий цитоскелета [13]. Виментин – основной белок промежуточных филаментов, обнаруженных в мезенхимальных клетках. На важную роль виментина в эволюционной физиологии указывает высокая степень гомологии его аминокислотной последовательности у различных видов животных. Однако до недавнего времени функции этого белка оставались неизвестными. В исследовании Solis-Guyon E. и соавт. показано, что фенотип мышей с дефицитом виментина мало отличался от фенотипа мышей дикого типа [14]. Детальное изучение мышей с дефицитом виментина выявило значительные дефекты, указывающие на участие этого белка в регуляции морфологии глиаль-

ных клеток [15]. Обнаружено также снижение миграционной активности фибробластов у мышей с нокаутом гена виментина [16]. Виментин также играет роль в механотрансдукции напряжения сдвига, что отражается в воздействии на сосудистое сопротивление [17]. Кроме того, недостаток виментина влияет на трансмиграцию и экстравазацию лимфоцитов и целостность эндотелия сосудов. В дальнейшем выявили молекулярные механизмы, лежащие в основе дефектов, связанных с дефицитом виментина. Показано, что виментин участвует в ряде важнейших клеточных процессов, связанных с адгезией, миграцией и клеточной сигнализацией;

2) α -актин гладких мышц (α -smooth muscle actin, α -SMA) – сократительный белок гладкой мускулатуры, который участвует в изменении диаметра просвета сосудов и гомеостазе артериального давления. Актин вовлечен во многие важные клеточные процессы, включая сокращение мышц, подвижность клеток, деление и цитокинез, движение вакуолей и органелл, передачу сигналов, а также создание и поддержание клеточных соединений и формы клеток [18]. У позвоночных идентифицированы три основные группы изоформ актина: альфа, бета и гамма. Альфа-актины, обнаруженные в мышечных тканях, являются основным компонентом сократительного аппарата. Бета- и гамма-актины сосуществуют в большинстве типов клеток как компоненты цитоскелета и как медиаторы внутренней подвижности клеток [19].

В качестве потенциальных маркеров EndMT, которые могут играть важную роль в данном процессе, рассматриваются ингибитор активатора пламиногена типа 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и эндотелиальные рецепторы белка C (endothelial cell protein C receptor, EPCR).

PAI-1 в основном вырабатывается эндотелием, но также может секретироваться гладкомышечными клетками (ГМК) и клетками жировой ткани [20]. Основная функция PAI-1 заключается в ингибировании активатора пламиногена урокиназного типа (uPA), фермента, ответственного за расщепление пламиногена с образованием пламина. Пламин либо непосредственно опосредует деградацию внеклеточного матрикса, либо в сочетании с матриксными металлопротеиназами. В этом сценарии PAI-1 ингибирует uPA, предотвращая образование пламина. Дополнительное ингибирование опосредовано связыванием PAI-1 с комплексом рецепторов uPA/uPAR, что приводит к деградации последнего [21]. Кроме того, PAI-1 рассматривается в качестве маркера клеточного старения (сенесценции) [22].

EPCR – трансмембранный гликопротеин, который присутствует на поверхности ЭК артерий, вен и капилляров в легких, сердце и коже, а также экспрессируется другими типами клеток, вклю-

чая ГМК. EPCR является важным компонентом антикоагулянтной системы белка C. Также показано, что EPCR опосредует передачу цитопротекторных сигналов, индуцированных активированным белком C, ему отводится решающая роль в этом процессе [23].

Таким образом, существуют не только признанные, но и потенциальные маркеры EndMT, включая уже указанные PAI-1 и EPCR, продукция которых характерна как для ЭК, так и для ГМК. Роль этих факторов в процессах EndMT является объектом будущих исследований.

ИНДУКТОРЫ EndMT

В настоящее время известен ряд индукторов и ингибиторов EndMT. Ключевым индуктором считается трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor- β , TGF- β). Важную роль в регуляции EndMT играют TNF- α , IL-1 β , а также высокие концентрации глюкозы. TGF- β относится к наиболее изученным и часто используемым в экспериментальных моделях индукторам EndMT.

TGF- β 1 – прототип большого семейства факторов роста, которое включает активины и костные морфогенетические белки (bone morphogenetic protein, BMP). Установлен механизм передачи сигналов TGF- β , необходимых для регуляции экспрессии генов. У позвоночных 33 гена кодируют связанные с TGF- β полипептиды, которые секретируются в виде гомо- и гетеродимеров. Сигналы TGF- β участвуют в регуляции экспрессии генов следующим образом. Секретируемый димерный лиганд связывается с гетеротетрамерным комплексом киназных рецепторов типа I и II, расположенных на клеточной мембране. После связывания с лигандом индуцируются рецепторы типа II, которые фосфорилируют и тем самым активируют рецепторы типа I, в свою очередь активирующие белки SMAD4 (Mothers against decapentaplegic homolog 4) путем прямого фосфорилирования концевых остатков серина. Два активированных SMAD4 образуют тримерный комплекс с белком-посредником; комплекс транслоцируется в ядро и участвует во взаимодействиях со специфичными к последовательности факторами транскрипции, корепрессорами и коактиваторами регуляторных последовательностей генов. Таким образом осуществляется лиганд-индуцированная активация или репрессия чувствительных генов-мишеней. SMAD4 отвечает за передачу сигналов, обеспечивающих регуляцию роста и дифференцировки клеток [24].

TGF- β имеет три изоформы, TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, которые могут индуцировать EndMT *in vitro*: TGF- β 2 необходим для индукции EndMT во время развития сердца; при атеросклерозе экс-

прессорируются все изоформы TGF- β с выраженной пространственной и клеточной вариабельностью. Таким образом, EndMT может индуцироваться множеством изоформ TGF- β , поэтому необходимо дальнейшее изучение молекулярных механизмов действия всех трех изоформ [5].

Еще один индуктор EndMT – провоспалительный цитокин TNF- α , который играет важную роль в регуляции различных клеточных взаимодействий. В ЭК ответы TNF- α обусловлены связыванием одного из двух рецепторов TNF типа I или II, что позволяет активировать такие факторы транскрипции, как ядерный фактор каппа (NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Эта активация индуцирует транскрипцию множества генов, таких как гены молекулы адгезии клеток сосудов 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) и PECAM-1. TNF- α также индуцирует EndMT, активируя множество сигнальных путей в различных типах ЭК [25].

Другой важный индуктор EndMT – провоспалительный цитокин IL-1 β . Впервые изменения фенотипа эндотелиоцитов были обнаружены в обработанных IL-1 β кожных микрососудистых ЭК человека, претерпевающих морфологические изменения и реорганизацию цитоскелета, снижение экспрессии типичных эндотелиальных маркеров, таких как фактор Виллебранда и CD31 [26]. Показано [27], что длительное воздействие IL-1 β на эндотелиоциты микрососудов кожи человека индуцирует экспрессию мезенхимальных маркеров, таких как α -SMA, коллаген типа I и кальпонин, ингибирует экспрессию фактора Виллебранда. Для молекулярного механизма, лежащего в основе индуцированного IL-1 β EndMT, характерна повышенная экспрессия белка SM22 α (smooth muscle protein 22 alpha), кодируемого геном TAGLN (Transgelin) [27]. SM22 α – это белок, который экспрессируется в клетках мезенхимального происхождения, в частности, в миофибробластах и гладкомышечных клетках. TAGLN подвергается эпигенетической регуляции через EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2), в ходе которой TAGLN, интегрируя передачу сигналов IL-1 β и TGF- β 2, способствует трансдифференцировке эндотелиоцитов посредством EndMT [28].

TGF- β 2 и IL-1 β синергически индуцируют EndMT за счет увеличения экспрессии мезенхимальных маркеров при одновременном снижении экспрессии эндотелиальных маркеров в ЭК микрососудов пищевода человека и ЭК пупочной вены человека (HUVEC). Комбинация факторов TNF- α , IL-1 β и TGF- β 1 также индуцирует EndMT в ЭК легочной артерии, при этом в клетках выявлены морфологические изменения и экспрессия эндотелиальных и мезенхимальных маркеров [29].

Показано, что комбинация TGF- β 1, IL-1 β и TNF- α в ЭК микрососудов кишечника человека способна индуцировать EndMT опосредованно – через фактор транскрипции Sp1 (specificity factor 1), ключевой регулятор транскрипции генов, связанных с EndMT [30].

ЭК активно участвуют в регуляции иммунного ответа на различные раздражители, сопровождающиеся воспалением. Однако передача сигналов EndMT, вызванных воспалением, остается недостаточно исследованной. Тем не менее, наблюдение за процессом эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), связь которого с воспалением относительно хорошо изучена, позволило постепенно установить молекулярные механизмы, лежащие в основе EndMT, вызванного воспалением [3]. В настоящее время известно, что EndMT, индуцированный воспалением, как и EMT, регулируется преимущественно посредством TGF- β , а также других сигнальных путей [31].

EndMT, связанный с иммунным ответом, можно индуцировать провоспалительными цитокинами – TNF- α , IL-1 β и их комбинацией. EndMT, вызванный воспалением, характеризуется потерей нормального фенотипа ЭК и усилением мезенхимальных характеристик, а эндотелиальные/мезенхимальные маркеры контролируются медиаторами EndMT: ZEB1 (Zinc finger E-box-binding homeobox 1), β -катенин, Akt/NF- κ B, Snail, Slug, Notch1, белками BMP-4 и Sp1, фосфоинозитид-3-киназой PI3K и белком EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) [32, 33] (рис. 1).

Изучение эндотелиальной дисфункции, вызванной такими метаболическими нарушениями, как ожирение, гипергликемия и дислипидемия, выявило связь с индукцией EndMT. Установлено, что высокий уровень глюкозы индуцирует EndMT, активируя пути Smad2/3, Snail, Rho-ассоциированной киназы ROCK1 (rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1), фактора сывороточного ответа SRF (serum response factor) [34] и киназ ERK, регулируемых внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinases) в ЭК почечных клубочков при диабетической нефропатии [35, 36]. Это приводило к повышению экспрессии мезенхимальных маркеров, таких как α -SMA, коллаген типа I, фибронектин, виментин, а также к снижению экспрессии эндотелиальных маркеров (CD31 и VE-кадгерина) в ЭК разного типа.

ИНГИБИТОРЫ EndMT

Эндогенные ингибиторы EndMT в отличие от индукторов изучены недостаточно. Фактор роста фибробластов (fibroblast growth factors, FGF) – один из наиболее изученных эндогенных ингибиторов EndMT – подавляет экспрессию TGF- β R1,

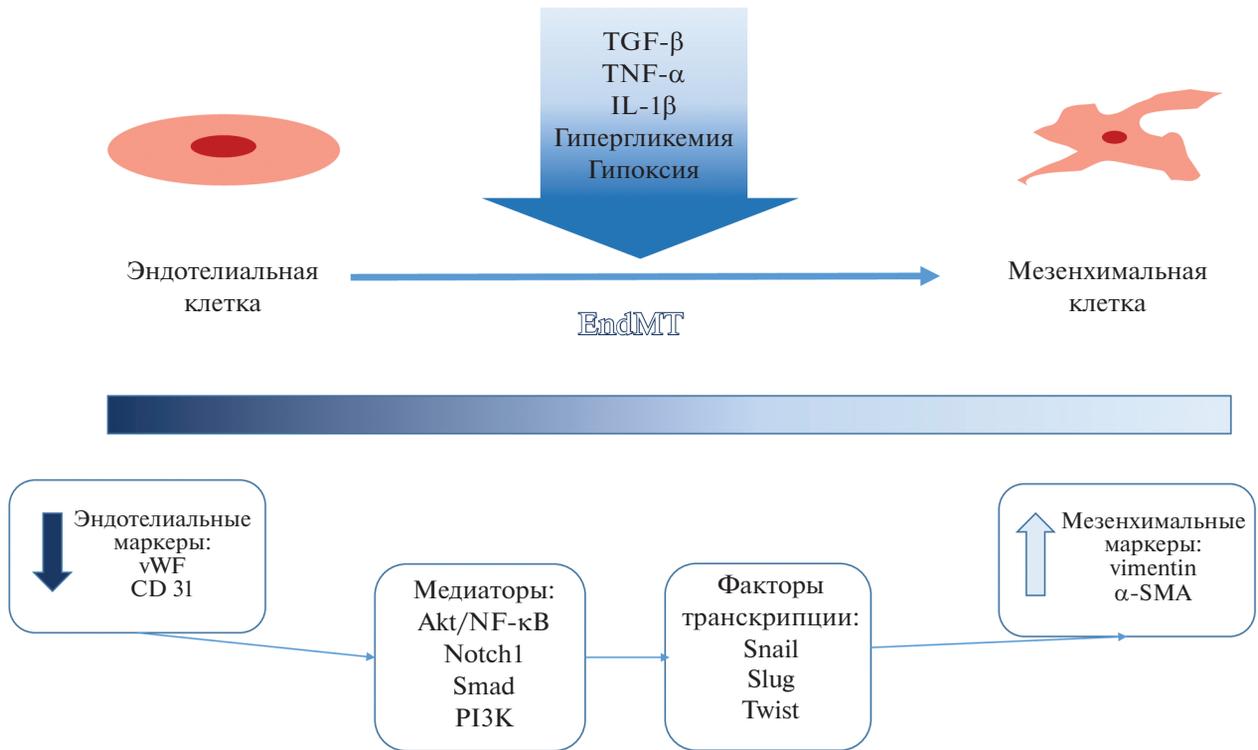


Рис. 1. Схематическое изображение эндотелиально-мезенхимального перехода (EndMT), участвующего в заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Эндотелиальные клетки, стимулируемые трансформирующим фактором роста-β (TGF-β), интерлейкином-1β (IL-1β), фактором некроза опухоли-α (TNF-α), гипергликемией и гипоксией, подвергаются EndMT. EndMT вызывает фенотипические изменения эндотелиоцитов в сторону мезенхимальной клетки, потерю эндотелиальных маркеров и приобретение мезенхимальных маркеров.

ослабляет ответы ЭК на TGF-β и противодействует опосредованной TGF-β1 экспрессии α-SMA [37]. FGF2 является основным фактором, участвующим в поддержании экспрессии маркеров ЭК, он играет важную роль в подавлении экспрессии мезенхимальных маркеров в эндотелиоцитах [38].

Большинство BMP стимулируют EndMT, но BMP7 действует как отрицательный регулятор EndMT. BMP7 блокирует TGFβ-индуцированный EndMT регулируя активность промотора гена VE-кадгерина, однако механизм отрицательной регуляции остается недостаточно изученным [39].

Установлено, что ряд лекарственных препаратов обладает способностью ингибировать EndMT. Так показано, что противодиабетический препарат линаглиптин — ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), нарушает взаимодействие интегринового рецептора с интегрином β1 и блокирует таким образом TGF-β2-индуцированный EndMT [40]. Иммунодепрессант рапамицин блокирует EndMT, подавляя сигнальный путь киназы mTOR (серин/треониновая протеинкиназа) [41]. Мацигентан, ингибитор рецептора эндотелина-1, нарушает EndMT, индуцированный либо эндотелином-1, либо TGF-β1 [42]. Каллистатин блокирует TGF-β-

индуцированный EndMT, повышая уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и дифференциально регулируя miR-21 [43]. Спиринолактон, блокатор рецепторов альдостерона, также способен ингибировать TGF-β-индуцированный EndMT, контролируя экспрессию Notch1 [44]. Лозартан, ингибитор рецептора ангиотензина II типа 1, нарушает EndMT, блокируя передачу сигналов TGF-β [45].

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ EndMT В МОДЕЛЯХ *in vitro* И *in vivo*

EndMT изучают с использованием систем культивирования клеток *in vitro*. Обычно для индукции EndMT первичные эндотелиоциты или линии ЭК подвергают воздействию химических или физических стимулов, наиболее часто применяют обработку TGF-β в течение 5–8 дней. Все чаще наблюдается тенденция к использованию TGF-β вместе с таким дополнительным стимулом, как IL-1β или пероксид водорода (H₂O₂). Модели *in vitro* обладают преимуществом, так как предоставляют удобную контролируемую среду для тестирования новых факторов и изучения молекулярных аспектов EndMT. Они также позво-

ляют получать клетки, прошедшие EndMT, которые можно изучать с помощью молекулярных и функциональных методов. Основное ограничение этих моделей состоит в том, что условия культивирования клеток (например, среда, добавки) влияют на степень и фенотип EndMT. Поскольку для EndMT характерно изменение профиля маркеров и морфологии клеток, а также приобретение способности к миграции, логично использовать модели, которые позволяют достоверно оценить эти параметры.

• В число методов, используемых для изучения EndMT, входят:

- иммунофлуоресцентное окрашивание;
- скарификационный тест;
- анализ клеточной миграции;
- анализ проницаемости эндотелия;
- Вестерн-блот-анализ;
- иммунопреципитация;
- ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР).

В рамках изучения EndMT *in vivo* используют иммуноокрашивание гистологических препаратов, технологии модификации ДНК в организмах лабораторных животных и секвенирование РНК.

РОЛЬ EndMT В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

EndMT вовлечен в патогенез различных заболеваний, таких как фиброз сердца [46], почек [47] и кожного покрова [48], сосудистый рестеноз [49], легочная артериальная гипертензия [50] и рак [51].

Основная функция эндотелия – формирование барьера между кровью и внесосудистым пространством, который контролирует прохождение молекул и клеток из кровотока через стенку сосуда и обратно. Кроме того, эндотелий реагирует на ряд химических и биомеханических сигналов, секретируя факторы, регулирующие сосудистый тонус, пролиферацию и миграцию ГМК, адгезию иммунных клеток, тромборезистентность и воспаление. Местное увеличение проницаемости периферических сосудов во время воспаления и сопутствующая утечка белков плазмы играют решающую роль в противодействии инфекциям и восстановлении тканей. Микрососудистая гиперпроницаемость связана с развитием и смертностью от острых и хронических заболеваний [52, 53].

Недавно установили вклад EndMT в развитие атеросклероза [5]. ЭК сосудов, подвергающиеся различным воздействиям, претерпевают динамическое фенотипическое переключение в контексте эндотелиальной гетерогенности. Это может привести к дисфункции ЭК и, в свою очередь, к развитию различных заболеваний. Показана важность EndMT при эндотелиальной дисфункции,

которая играет решающую роль в развитии атеросклероза [54].

Большинство факторов риска атеросклероза активируют эндотелий, что приводит к экспрессии хемокинов и цитокинов (например, IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1) и молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин), которые привлекают иммунные клетки и способствуют их экстравазации [55]. Для активации ЭК критично переключение между сигналами оксида азота (NO) и активных форм кислорода (АФК). NO способствует гомеостазу и поддерживает сосудистую стенку в состоянии покоя за счет ингибирования секреции провоспалительных цитокинов, экстравазации иммунных клеток, пролиферации ГМК, тромбоза, тогда как АФК индуцируют передачу сигналов NF-κB, основного регулятора воспаления. В основе механизмов дисфункции ЭК в ответ на патофизиологические стимулы (биохимические и биомеханические) лежит состояние окислительного стресса. При активации эндотелий приобретает провоспалительное состояние и становится более проницаемым, что способствует накоплению лейкоцитов и липидов в интима артерии и приводит к образованию пенных клеток и жировой полосы – отличительных признаков развития атеросклероза [56].

Образование бляшек при атеросклерозе связано с накоплением мезенхимальных клеток (сосудистых ГМК и миофибробластов) в интима артерий. Эти мезенхимальные клетки имеют решающее значение в прогрессировании атеросклероза, поскольку они секретируют провоспалительные молекулы, синтезируют белки внеклеточного матрикса и металлопротеазы, которые способствуют образованию бляшек и регулируют их стабильность. Происхождение неоинтимных мезенхимальных клеток в бляшке, изучаемое в течение десятилетий, все еще не установлено. В патологических условиях ГМК, происходящие из средней оболочки сосуда, и фибробласты из адвентиции мигрируют, пролиферируют и участвуют в утолщении неоинтимы. Кроме того, клетки костного мозга вносят вклад в формирование неоинтимы при патологических условиях. Недавние наблюдения, сделанные на атеросклеротических бляшках человека, свиней и мышей, предполагают эндотелиальное происхождение мезенхимальных клеток неоинтимы, которые экспрессируют как эндотелиальные (например, PECAM-1, Endocan, VE-кадгерин), так и мезенхимальные маркеры (α-SMA и виментин) [5, 57].

Синергизм воспалительной передачи сигналов и TGF-β в индукции EndMT, а также воспалительный стресс усугубляют прогрессирование атеросклероза у мышей [58]. Провоспалительные цитокины (например, IL-1β и TNF-α) активируют фактор транскрипции NF-κB, что приводит к повышенной экспрессии TGF-β1 и TGF-β2, ос-

нового индуктора EndMT. Помимо конвергенции воспаления с передачей сигналов TGF- β , провоспалительные цитокины также могут индуцировать EndMT независимым от TGF- β образом. EndMT, запускаемый воспалением, основан на индукции Snail с помощью NF- κ B, основных регуляторов транскрипции EndMT. Точный путь индуцированного воспалением EndMT еще предстоит выяснить. Дальнейшего изучения требует и его сходство или отличие от канонического EndMT, индуцированного TGF- β [59].

Получены данные, свидетельствующие о важной роли EndMT в патогенезе легочной артериальной гипертензии. К отличительным признакам патогенеза легочной артериальной гипертензии относятся эндотелиальная дисфункция и aberrантное ремоделирование сосудов с окклюзионным α -SMA-положительным накоплением клеток, образующих неоинтиму. При легочной артериальной гипертензии эндотелиоциты локально подвергаются хроническому воспалению, гипоксии, механическому стрессу и потере клеточных контактов. TNF- α , IL-6, TGF- β или IL-8 способствуют экспрессии ZEB/Snail/Twist через передачу сигналов NF- κ B и JAK/STAT. Клетки, подвергающиеся EndMT, также индуцируют местное воспаление через повышенную секрецию цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α . Из-за нарушений кровотока повышенное давление и напряжение сдвига вызывают EndMT, направленный на усиление гладкомышечного компонента измененных сосудов, что ведет к увеличению толщины сосудистой стенки. Напряжение сдвига, возникающее в результате увеличения сосудистого сопротивления, еще больше повреждает клеточные соединения эндотелиоцитов [60].

Миокард приспособляется к повышенной нагрузке давлением путем изменения своей структуры и функции. Эти изменения сопровождаются серией сложных клеточных и молекулярных перестроек, которые приводят к прогрессированию компенсаторной гипертрофии в сердечную недостаточность [61]. Морфологические изменения включают гипертрофию кардиомиоцитов и повышение синтеза межклеточного вещества, что ведет к нарушению динамического баланса внеклеточного матрикса, влияющего на васкуляризацию, синтез и деградацию коллагена [2–4]. В компенсаторной стадии гипертрофии эти изменения позволяют параллельно увеличивать рост кардиомиоцитов и отложение коллагена. Развитие гипертрофии приводит к апоптозу кардиомиоцитов, избыточному отложению коллагена для замены некротизированных или апоптотических клеток, изменению профиля факторов роста, созданию антиангиогенной среды. Это вызывает нарушение микроциркуляторного русла и обусловленную этим гибель кардиомиоцитов и запускает активацию TGF- β . Повышенное со-

держание коллагена в сердце (фиброз) тесно связано с передачей сигналов TGF- β , что делает этот фактор перспективной терапевтической мишенью при сердечной недостаточности [62].

Сердечный фиброз тесно связан с множеством сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующихся отложением компонентов внеклеточного матрикса [63]. Процесс фиброза заключается в пролиферации фибробластов с их последующей дифференцировкой в миофибробласты, что приводит к повышенной экспрессии α -SMA и продукции белков внеклеточного матрикса, таких как коллагены I, III, VI и V [64]. EndMT также служит источником фибробластов и ЭК, дающих начало миофибробластам, связанным с фиброзными заболеваниями. Этот переход способствует миграции миофибробластов в интерстициальные ткани, что приводит к фиброзу.

Окислительный и нитрозативный стресс рассматривают в качестве возможных патологических условий, способствующих активации EndMT. Так, в последние годы выявлена важная роль соединений оксида азота во многих физиологических и патологических процессах [65].

TGF- β индуцирует окислительный стресс в ЭК посредством индукции митохондриальной дисфункции, которая приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B. Повышенные уровни эндотелиального окислительного стресса и активность NF- κ B увеличивают экспрессию TGF- β 1 и TGF- β 2, что приводит к усилению EndMT [66]. Более того, окислительный стресс может активировать TGF- β несколькими способами: через окисление ассоциированного с латентностью пептида (LAP) и через опосредованное разрушение LAP матриксной металлопротеиназой. Снижение окислительного стресса экзогенными антиоксидантами снижает уровень эндотелиального окислительного стресса и, следовательно, EndMT [67]. Интересно, что матриксная металлопротеиназа 9, активирующая TGF- β , способствует EndMT при фиброзе почек, что указывает на роль ответа на окислительный стресс в мезенхимальном переходе. Эти данные говорят о том, что воспаление, гипоксия и окислительный стресс в эндотелии способствуют EndMT, индуцируя каноническую передачу сигналов TGF- β .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

EndMT является сложным молекулярно-клеточным процессом, сопровождающимся фенотипическим переходом эндотелиоцитов, который характеризуется потерей эндотелиальных маркеров (CD31 и фактор Виллебранда) и экспрессией мезенхимальных маркеров (α -SMA и виментин). EndMT участвует в эмбриональном развитии, регенерации органов и тканей, формировании им-

мунных и воспалительных ответов в различных физиологических и патологических условиях, а также играет одну из ведущих ролей в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, изучение механизмов индукции и ингибирования EndMT под влиянием экзогенных и эндогенных факторов представляет перспективное направление клеточной биологии.

Написание обзора не потребовало специального финансирования.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rodrigues S.F., Granger D.N. (2015) Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers*. **3**(1–2), e978720.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Крылов А.А., Мжаванадзе Н.Д., Пшенников А.С., Соляник Н.А., Герасимов А.А. (2021) Комплексный подход к лечению неоперабельных пациентов с критической ишемией нижних конечностей и сахарным диабетом: результаты и перспективы. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. **9**(4), 559–572.
- Pérez L., Muñoz-Durango N., Riedel C.A., Echeverría C., Kalergis A.M., Cabello-Verrugio C., Simon F. (2017) Endothelial-to-mesenchymal transition: cytokine-mediated pathways that determine endothelial fibrosis under inflammatory conditions. *Cytokine Growth Factor Rev*. **33**, 41–54.
- Kizu A., Medici D., Kalluri R. (2009). Endothelial–mesenchymal transition as a novel mechanism for generating myofibroblasts during diabetic nephropathy. *Am. J. Pathol.* **175**(4), 1371–1373.
- Souilhol C., Harmsen M.C., Evans P.C., Krenning G. (2018) Endothelial–mesenchymal transition in atherosclerosis. *Cardiovascular Res*. **114**(4), 565–577.
- Kokudo T., Suzuki Y., Yoshimatsu Y., Yamazaki T., Watabe T., Miyazono K. (2008) Snail is required for TGF β -induced endothelial-mesenchymal transition of embryonic stem cell-derived endothelial cells. *J. Cell Sci*. **121**(20), 3317–3324.
- Kovacic J.C., Dimmeler S., Harvey R.P., Finkel T., Aikawa E., Krenning G., Baker A.H. (2019) Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. College Cardiol.* **73**(2), 190–209.
- Zhang Y., Zhang M., Xie W., Wan J., Tao X., Liu M., Zhen Y., Lin F., Wu B., Zhai Z., Wang C. (2020) Gremlin-1 is a key regulator of endothelial-to-mesenchymal transition in human pulmonary artery endothelial cells. *Exp. Cell Res*. **390**(1), 111941.
- Liao D., Sundlov J., Zhu J., Mei H., Hu Y., Newman D.K., Newman P.J. (2022) Atomic level dissection of the platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1) homophilic binding interface: implications for endothelial cell barrier function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **42**(2), 193–204.
- Sadler J.E. (1998) Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu. Rev. Biochem.* **67**, 395.
- Van Roy F., Berx G. (2008) The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell. Mol. Life Sci.* **65**(23), 3756–3788.
- Harris E.S., Nelson W.J. (2010). VE-cadherin: at the front, center, and sides of endothelial cell organization and function. *Curr. Opin. Cell Biol.* **22**(5), 651–658.
- Herrmann H., Hesse M., Reichenzeller M., Aebi U., Magin T.M. (2002) Functional complexity of intermediate filament cytoskeletons: from structure to assembly to gene ablation. *Int. Rev. Cytol.* **223**, 83–175.
- Colucci-Guyon E., Portier M.M., Dunia I., Paulin D., Pournin S., Babinet C. (1994) Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype. *Cell*. **79**(4), 679–694.
- Colucci-Guyon E., Giménez Y., Ribotta M., Maurice T., Babinet C., Privat A. (1999) Cerebellar defect and impaired motor coordination in mice lacking vimentin. *Glia*. **25**(1), 33–43.
- Eckes B., Colucci-Guyon E., Smola H., Nodder S., Babinet C., Krieg T., Martin P. (2000) Impaired wound healing in embryonic and adult mice lacking vimentin. *J. Cell Sci.* **113**(13), 2455–2462.
- Henrion D., Terzi F., Matrougui K., Duriez M., Boulanger C.M., Colucci-Guyon E., Babinet C., Briand P., Friedlander G., Poitevin P., Lévy B.I. (1997) Impaired flow-induced dilation in mesenteric resistance arteries from mice lacking vimentin. *J. Clin. Invest.* **100**(11), 2909–2914.
- Veres-Székely A., Pap D., Sziksz E., Jávorszky E., Rokonay R., Lippai R., Tony K., Fekete A., Tulassay T., Szabo A.J., Vannay Á. (2017) Selective measurement of α smooth muscle actin: why β -actin can not be used as a housekeeping gene when tissue fibrosis occurs. *BMC Mol. Biol.* **18**(1), 1–15.
- Doherty G.J., McMahon H.T. (2008) Mediation, modulation, and consequences of membrane-cytoskeleton interactions. *Annu. Rev. Biophys.* **37**(1), 65–95.
- Samad F., Loskutoff D.J. (1996) Tissue distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in obese mice. *Mol. Med.* **2**(5), 568–582.
- Vaughan D.E. (2005) PAI-1 and atherothrombosis. *J. Thrombosis Haemostasis*. **3**(8), 1879–1883.
- Rana T., Jiang C., Liu G., Miyata T., Antony V., Thanickal V.J., Liu R.M. (2020) PAI-1 regulation of TGF- β 1-induced alveolar type II cell senescence, SASP secretion, and SASP-mediated activation of alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **62**(3), 319–330.
- Fukudome K., Esmon C.T. (1994) Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J. Biol. Chem.* **269**(42), 26486–26491.
- Wharton K., Derynck R. (2009) TGF β family signaling: novel insights in development and disease. *Development*. **136**(22), 3691–3697.
- Farrar E.J., Butcher J.T. (2014) Heterogeneous susceptibility of valve endothelial cells to mesenchymal transformation in response to TNF α . *Ann. Biomed. Eng.* **42**(1), 149–161.
- Romero L.I., Zhang D.N., Herron G.S., Karasek M.A. (1997). Interleukin-1 induces major phenotypic changes in human skin microvascular endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* **173**(1), 84–92.

27. Maleszewska M., Gjaltema R.A., Krenning G., Harmen M.C. (2015) Enhancer of zeste homolog-2 (EZH2) methyltransferase regulates transgelin/smooth muscle-22 α expression in endothelial cells in response to interleukin-1 β and transforming growth factor- β 2. *Cell. Signal.* **27**(8), 1589–1596.
28. Cho J.G., Lee A., Chang W., Lee M.S., Kim J. (2018) Endothelial to mesenchymal transition represents a key link in the interaction between inflammation and endothelial dysfunction. *Front. Immunol.* **9**, 294.
29. Good R.B., Gilbane A.J., Trinder S.L., Denton C.P., Coghlan G., Abraham D.J., Holmes A.M. (2015) Endothelial to mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Pathol.* **185**(7), 1850–1858.
30. Lee J.G., Ko M.K., Kay E.P. (2012) Endothelial mesenchymal transformation mediated by IL-1 β -induced FGF-2 in corneal endothelial cells. *Exp. Eye Res.* **95**(1), 35–39.
31. Dejana E., Hirschi K.K., Simons M. (2017) The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nat. Commun.* **8**(1), 1–11.
32. Sabbineni H., Verma A., Artham S., Anderson D., Amaka O., Liu F., Narayanan S.P., Somanath P.R. (2019) Pharmacological inhibition of β -catenin prevents EndMT *in vitro* and vascular remodeling *in vivo* resulting from endothelial Akt1 suppression. *Biochem. Pharmacol.* **164**, 205–215.
33. Giordo R., Ahmed Y.M., Allam H., Abusnana S., Pappalardo L., Nasrallah G.K., Mangoni A.A., Pintus G. (2021) EndMT regulation by small RNAs in diabetes-associated fibrotic conditions: potential link with oxidative stress. *Front. Cell Develop. Biol.* **9**, 683594.
34. Shang J., Zhang Y., Jiang Y., Li Z., Duan Y., Wang L., Xiao J., Zhao Z. (2017) NOD2 promotes endothelial-to-mesenchymal transition of glomerular endothelial cells via MEK/ERK signaling pathway in diabetic nephropathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **484**(2), 435–441.
35. Zhao L., Zhao J., Wang X., Chen Z., Peng K., Lu X., Meng L., Liu G., Guan G., Wang F. (2016) Serum response factor induces endothelial-mesenchymal transition in glomerular endothelial cells to aggravate proteinuria in diabetic nephropathy. *Physiol. Genomics.* **48**(10), 711–718.
36. Ma Z., Zhu L., Liu Y., Wang Z., Yang Y., Chen L., Lu Q. (2017) Lovastatin alleviates endothelial-to-mesenchymal transition in glomeruli via suppression of oxidative stress and TGF- β 1 signaling. *Front. Pharmacol.* **8**, 473.
37. Chen P.Y., Qin L., Barnes C., Charisse K., Yi T., Zhang X., Ali R., Medina P.P., Yu J., Slack F.J., Anderson D.J., Kotlianski V., Wang F., Tellides G., Simons M. (2012) FGF regulates TGF- β signaling and endothelial-to-mesenchymal transition via control of let-7 miRNA expression. *Cell Rep.* **2**(6), 1684–1696.
38. Ichise T., Yoshida N., Ichise H. (2014) FGF2-induced Ras–MAPK signalling maintains lymphatic endothelial cell identity by upregulating endothelial-cell-specific gene expression and suppressing TGF β signalling through Smad2. *J. Cell Sci.* **127**(4), 845–857.
39. Xu X., Friehs I., Zhong Hu T., Melnychenko I., Tampe B., Alnour F., Iasconr M., Kalluri R., Zeisberg M., del Nido P.J., Zeisberg E.M. (2015) Endocardial fibroelastosis is caused by aberrant endothelial to mesenchymal transition. *Circulation Res.* **116**(5), 857–866.
40. Kanasaki K., Shi S., Kanasaki M., He J., Nagai T., Nakamura Y., Ishidaki Y., Kitada M., Srivastava S.P., Koya D. (2014) Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes.* **63**(6), 2120–2131.
41. Gao H., Zhang J., Liu T., Shi W. (2011) Rapamycin prevents endothelial cell migration by inhibiting the endothelial-to-mesenchymal transition and matrix metalloproteinase-2 and-9: an *in vitro* study. *Mol. Vision.* **17**, 3406.
42. Cipriani P., Di Benedetto P., Ruscitti P., Capece D., Zazzeroni F., Liakouli V., Pantano I., Berardicurti O., Carubbi F., Pecetti G., Turricchia S., Edoardo Alesse, Iglarz M., Giacomelli R. (2015) The endothelial-mesenchymal transition in systemic sclerosis is induced by endothelin-1 and transforming growth factor- β and may be blocked by macitentan, a dual endothelin-1 receptor antagonist. *J. Rheumatol.* **42**(10), 1808–1816.
43. Guo Y., Li P., Bledsoe G., Yang Z.R., Chao L., Chao J. (2015) Kallistatin inhibits TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition by differential regulation of microRNA-21 and eNOS expression. *Exp. Cell Res.* **337**(1), 103–110.
44. Chen X., Cai J., Zhou X., Chen L., Gong Y., Gao Z., Zhang H., Huang W., Zhou H. (2015) Protective effect of spironolactone on endothelial-to-mesenchymal transition in HUVECs via notch pathway. *Cell. Physiol. Biochem.* **36**(1), 191–200.
45. Wylie-Sears J., Levine R.A., Bischoff J. (2014) Losartan inhibits endothelial-to-mesenchymal transformation in mitral valve endothelial cells by blocking transforming growth factor- β -induced phosphorylation of ERK. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **446**(4), 870–875.
46. Testai L., Brancaleone V., Flori L., Montanaro R., Calderone V. (2021) Modulation of EndMT by hydrogen sulfide in the prevention of cardiovascular fibrosis. *Antioxidants.* **10**(6), 910.
47. Lovisa S., Fletcher-Sananikone E., Sugimoto H., Hensel J., Lahiri S., Hertig A., Taburi G., Lawson E., Dewar R., Revuelta I., Kato N., Wu C.J., Bassett J.R.R.L., Putluni N., Zeisberg M., Zeisberg E.M., Lebleu V., Kalluri R. (2020) Endothelial-to-mesenchymal transition compromises vascular integrity to induce Myc-mediated metabolic reprogramming in kidney fibrosis. *Sci. Signal.* **13**(635), eaaz2597.
48. Manetti M., Romano E., Rosa I., Guiducci S., Bellando-Randone S., De Paulis A., Ibba-Manneschi L., Matucci-Cerinic M. (2017) Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**(5), 924–934.
49. Hao Y.M., Yuan H.Q., Ren Z., Qu S.L., Liu L.S., Yin K., Yin K., Fu M., Jiang Z.S. (2019) Endothelial to mesenchymal transition in atherosclerotic vascular remodeling. *Clin. Chim. Acta.* **490**, 34–38.
50. Gorelova A., Berman M., Al Ghoulh I. (2021) Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary arterial hypertension. *Antioxid. Redox Signal.* **34**(12), 891–914.
51. Gurzu S., Kobori L., Fodor D., Jung I. (2019) Epithelial mesenchymal and endothelial mesenchymal transi-

- tions in hepatocellular carcinoma: a review. *BioMed Res. Int.* **2019**. 2962580.
52. van Nieuw Amerongen G.P., van Hinsbergh V.W. (2002). Targets for pharmacological intervention of endothelial hyperpermeability and barrier function. *Vasc. Pharmacol.* **39**(4–5), 257–272.
 53. Barabutis N., Verin A., Catravas J.D. (2016) Regulation of pulmonary endothelial barrier function by kinases. *Am. J. Physiol. – Lung Cell. Mol. Physiol.* **311**(5), L832–L845.
 54. Davignon J., Ganz P. (2004) Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* **109**(23 Suppl 1), III27–32.
 55. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. (2012) Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Africa.* **23**(4), 222–231.
 56. Chang J.C., Kou S.J., Lin W.T., Liu C.S. (2010) Regulatory role of mitochondria in oxidative stress and atherosclerosis. *World J. Cardiol.* **2**(6), 150.
 57. Moonen J.R.A., Lee E.S., Schmidt M., Maleszewska M., Koerts J.A., Brouwer L.A., van Kooten T.G., van Luyn M.J.A., Zeebregts C.J., Krenning G., Harmsen M.C. (2015) Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to fibro-proliferative vascular disease and is modulated by fluid shear stress. *Cardiovasc. Res.* **108**(3), 377–386.
 58. Ma K.L., Liu J., Ni J., Zhang Y., Lv L.L., Tang R.N., Ni H.F., Ruan X.Z., Liu B.C. (2013) Inflammatory stress exacerbates the progression of cardiac fibrosis in high-fat-fed apolipoprotein E knockout mice via endothelial-mesenchymal transition. *Int. J. Med. Sci.* **10**(4), 420.
 59. Maleszewska M., Moonen J.R.A., Huijckman N., van de Sluis B., Krenning G., Harmsen M.C. (2013) IL-1 β and TGF β 2 synergistically induce endothelial to mesenchymal transition in an NF- κ B-dependent manner. *Immunobiology.* **218**(4), 443–454.
 60. Ranchoux B., Tanguay V.F., Perros F. (2020) Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. In: *Molecular Mechanism of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension*. Eds Nakanishi T., Baldwin H. S., Fineman J.R., Yamagishi H. Singapur: Springer, 63–70.
 61. Pelouch V., Dixon I., Golfman L., Beamish R.E., Dhalla N.S. (1993) Role of extracellular matrix proteins in heart function. *Mol. Cell. Biochem.* **129**(2), 101–120.
 62. van Wamel A.J., Ruwhof C., van der Valk-Kokshoorn L.J., Schrier P.I., van der Laarse A. (2002) Stretch-induced paracrine hypertrophic stimuli increase TGF- β 1 expression in cardiomyocytes. *Mol. Cell. Biochem.* **236**(1), 147–153.
 63. Al Hattab D., Czubyrt M.P. (2017) A primer on current progress in cardiac fibrosis. *Canadian J. Physiol. Pharmacol.* **95**(10), 1091–1099.
 64. Ho Y.Y., Lagares D., Tager A.M., Kapoor M. (2014) Fibrosis – a lethal component of systemic sclerosis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **10**(7), 390–402.
 65. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Короткова Н.В., Климентова Э.А., Поваров В.О. (2021) Метаболиты оксида азота при развитии осложнений после открытых реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом. *Наука молодых – Eruditio Juvenium.* **9**(3), 407–414.
 66. Lee E.S., Boldo L.S., Fernandez B.O., Feelisch M., Harmsen M.C. (2017) Suppression of TAK1 pathway by shear stress counteracts the inflammatory endothelial cell phenotype induced by oxidative stress and TGF- β 1. *Sci. Rep.* **7**(1), 1–14.
 67. Jobling M.F., Mott J.D., Finnegan M.T., Jurukovski V., Erickson A.C., Walian P.J., Taylor S.E., Ledbetter S., Lawrence C.M., Rifkin D.B., Barcellos-Hoff M.H. (2006) Isoform-specific activation of latent transforming growth factor β (LTGF- β) by reactive oxygen species. *Radiation Res.* **166**(6), 839–848.

Molecular and Cellular Aspects of Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Diseases

E. A. Strelnikova¹, R. E. Kalinin¹, I. A. Suchkov¹, N. V. Korotkova¹, and N. D. Mzhavanadze¹, *

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, 390026 Russia

*e-mail: ekaterina3333@rambler.ru

Endothelial cells (ECs), which form the inner surface of the blood vessels, contact with blood, withstand mechanical pressure, and demonstrate heterogeneous reactions to exogenous and endogenous stimuli. ECs have unique properties in accordance with their niche, and play an important role in regulating vascular homeostasis. Endothelial cells may undergo a dynamic phenotypic switch in terms of its heterogeneity, which may lead to endothelial dysfunction and a number of associated pathologies. Endothelial-mesenchymal transition (EndMT) is one of the possible molecular and cellular mechanisms of such kind. EndMT is characterized by phenotypic changes in ECs through which the cells obtain new properties, i.e. start producing mesenchymal markers such as alpha-SMA and vimentin, change morphology, and become able to migrate. EndMT is a complex biological process, which may be induced by inflammation, hypoxia or oxidative stress, and be involved in pathogenesis of cardiovascular disease. This manuscript presents the key markers, inhibitors, inducers of endothelial-mesenchymal transition, and overall state-of-the-art of EndMT in cardiovascular diseases.

Keywords: endothelial cells, endothelial-mesenchymal transition, endothelial dysfunction, EndMT