

УДК 611/612

Эндотелий, его роль в миграции лейкоцитов

Алиев Мухамед Ахметович, студент 2 курса 2-ого медицинского факультета Медицинская Академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Россия, г. Симферополь

Купша Елена Ивановна, доцент, кандидат медицинских наук. Медицинская Академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского. Россия, г. Симферополь

В статье проанализированы данные об эндотелии, о его структуре и функциях. Эндотелий сосудов состоит из эндотелиоцитов и представляет собой однослойный плоский эпителий. Он выстилает просвет различных сосудов, таких как артерии, вены, сосуды микроциркуляторного звена, кроме этого эндотелий выстилает камеры сердца. Таким образом, эндотелий находится в непосредственном контакте с кровью и в связи с этим выполняет ряд специфических функций. В обзоре рассмотрена роль эндотелиоцитов в механизме миграции лейкоцитов при воспалительных реакциях. Миграция лейкоцитов – это физиологический процесс, состоящий из нескольких стадий и необходимый для осуществления защитной функции организма. Этот процесс сопутствуют иммунной реакции, заживлению ран, а также миграции лейкоцитов при воспалительных реакциях. Стадии включают в себя захват (или привязку), качение и остановку лейкоцитов, а затем их переселение (или диапедеза). Знание механизмов миграции клеточных элементов крови при различных реакциях организма на внешние и внутренние стимулы является важным фактором, способствующим в понимании дисфункций эндотелий-зависимых процессов и, как следствие, обеспечивающим разработку эффективных методик лечения связанных с эндотелием патологий.

Ключевые слова: эндотелий, лейкоциты, селектины, адгезивные интегрины.

The endothelium, its role in leukocyte migration

Aliev Muhamed Ahmetovich, second year student of the 2st medical faculty. Medical Academy named after S.I. Georgievsky FGAOU VO KFU them V.I. Vernadsky. Russia, Simferopol

Kupsha Elena Ivanovna, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences. Medical Academy named after S.I. Georgievsky FGAOU VO KFU them V.I. Vernadsky. Russia, Simferopol

The article analyzes data on the endothelium, its structure and functions. The vascular endothelium consists of endotheliocytes and is a single-layer squamous epithelium. It lines the lumen of various vessels, such as arteries, veins, microvasculature vessels, besides this the endothelium lines the chambers of the heart. Thus, the endothelium is in direct contact with the blood and therefore performs a number of specific functions. The review considers the role of endotheliocytes in the mechanism of leukocyte migration during inflammatory reactions. Leukocyte migration is a physiological process consisting of several stages and it is necessary for the implementation of the protective function of the body. This process is accompanied by an immune response, wound healing, and leukocyte migration during inflammatory reactions. The stages include capturing (or binding), rolling and stopping leukocytes, and then their relocation (or diapedesis). Knowledge of the mechanisms of migration of cellular elements of the blood in various reactions of the body to external and internal incentives is an important factor that contributes to the understanding of dysfunctions of endothelium-dependent processes and, as a result, the development of effective methods of treatment of endothelium-related pathologies.

Key words: endothelium, leukocytes, selectins, adhesive integrins.

Введение. Термин «эндотелий» впервые был придуман в 1865 году швейцарским анатомом Вильгельмом Гизом [3,9]. До начала 1970-х годов этот монослой считался простым диффузионным барьером, препятствующим доступу клеток крови к сосудистому матриксу, но теперь он признан доминирующим игроком в контроле крови, агрегации тромбоцитов и сосудистого тонуса, основного субъекта в регуляции иммунологии, воспаления и ангиогенеза, а также метаболизма [1].

Как известно, стенка сосудов организма человека состоит из трех оболочек: наружная, средняя и внутренняя. Эндотелий сосудов является клеточным элементом внутренней оболочки, состоящим из эндотелиоцитов, и представляет собой однослойный плоский эпителий мезодермального происхождения [20]. Он выстилает просвет различных сосудов, таких как артерии, вены, сосуды микроциркуляторного звена, лимфатические сосуды и капилляры, кроме этого эндотелий выстилает камеры сердца. Таким образом, эндотелий находится в непосредственном контакте с кровью и в связи с этим выполняет ряд специфических функций. Особый интерес представляет эндокринная функция эндотелия. Он непрерывно вырабатывает огромное количество различных митогенов, ингибиторов, факторов роста и цитокинов, являясь, таким образом, гигантским паракринным органом, распределённым по всем органам и тканям человеческого организма.

Эндотелиальные клетки прикреплены к базальной мембране толщиной 80 нм. Базальная мембрана представляет из себя важный компонент кровеносного сосуда, так как она является основой каждой артерии, вены или капилляра. Внутренняя часть этого каркаса выстилается эндотелиальными клетками, а снаружи покрыта гладкомышечными клетками или перицитами. Эндотелиальные клетки могут синтезировать практически все белки, составляющие базальную мембрану, и продуцировать соответствующие ферменты, участвующие в ее ремоделировании, такие как матриксные металлопротеиназы, которые деградируют этот внеклеточный матрикс, это свойство обеспечивает пластичность кровеносных сосудов и делает возможным ангиогенез [8,12].

Форма эндотелиальных клеток различна по всему сосудистому руслу, но они обычно тонкие и слегка удлинённые, их размер составляет примерно 50-70 мкм в длину, 10-30 мкм в ширину, а толщина их составляет 0,1-10 мкм. В стенке кровеносного сосуда эндотелиальные клетки ориентированы вдоль оси сосуда, что сводит к минимуму величину сдвигового усилия, оказываемое циркулирующей кровью. Предполагается, что общая масса эндотелиальных клеток в организме достаточно велика и составляет 1,5–1,8 кг (сопоставимо с весом печени), а длина непрерывного монослоя эндотелиальных клеток достигает 7 км. Эндотелиальные клетки покрывают всю сосудистую сеть позвоночных и, таким образом, образуют гемокапитализированный контейнер для крови с большой поверхностью, которая, по оценкам, варьирует от 700 до 4000 м² [11,14,18]. Эти морфологические данные показывают, что эндотелиальные клетки являются привилегированным сайтом для обмена и передачи различных веществ и клеток. Однако сосудистые эндотелиоциты не везде одинаковы, и между ними в разных частях артериального дерева, а также между артериями и венами существуют важные морфологические, физиологические и фенотипические различия [2,3].

В настоящее время эндотелий рассматривается в качестве эндокринного органа, широко исследуется роль эндотелиоцитов в процессах гемостаза, в том числе миграции лейкоцитов [6,13].

Миграция лейкоцитов. Взаимодействие между лейкоцитами и сосудистым эндотелием может быть как физиологическим, так и патофизиологическим процессом. Эти взаимодействия сопутствуют иммунной реакции, заживлению ран, а также миграции лейкоцитов при воспалительных реакциях. Прохождение лейкоцитов из кровеносного русла в окружающие ткани требует адгезии лейкоцита к поверхности эндотелиальных клеток, многоступенчатого каскада (рис.1) с участием захвата (или привязки), качения и остановки лейкоцитов, а затем их переселения (или диапедеза) [19]. Эти стадии, часто связанные с воспалением, происходят преимущественно, но не исключительно в посткапиллярных венах, поскольку их можно наблюдать в больших венах, капиллярах и артериолах [3,15].

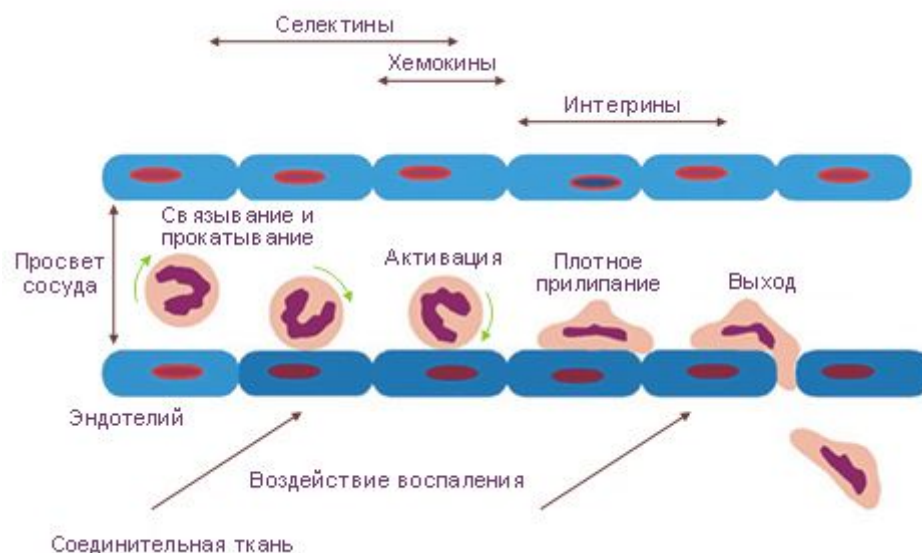


Рис.1 Стадии миграции лейкоцитов

Захват и качение. В нормальных условиях лейкоциты не прилипают к эндотелиальным клеткам. После активации лейкоцит сначала связывается с поверхностью эндотелия, затем начинается процесс качения, сопровождающийся формированием новых границ эндотелиоцитов [17]. Этот процесс активации в основном зависит от экспрессии селектинового семейства молекул адгезии как в эндотелиальных клетках, так и лейкоцитах. Селектины представляют собой трансмембранные гликопротеины типа I, которые обладают значительной структурной гомологией (> 50%) и были названы в честь клеток, в которых были впервые обнаружены: E-селектин, L-селектин и P-селектин для эндотелия, лейкоцитов и тромбоцитов соответственно. Селективный внеклеточный домен участвует в связывании лейкоцитов, тогда как цитоплазматический домен имеет сигнальные функции, например, через MAP-киназы и ERK-пути [15].

В покоящихся эндотелиальных клетках Р-селектин хранится в телах Вейбеля-Паладе и после активации (под действием воспалительных медиаторов, при травмах) быстро экспрессируется на поверхности клетки, преимущественно в посткапиллярных венулах. Е-селектин относится к числу немногих генов, которые сильно ограничены эндотелиальными клетками. В условиях физиологической нормы этот ген очень слабо экспрессируется, но после активации уровень его экспрессии повышается, опять же преимущественно в эндотелиальных клетках посткапиллярных венул. Е- и Р-селектин опосредуют адгезию лейкоцитов и качение их в месте воспаления. Мыши с дефицитом либо Е-селектина, либо Р-селектина показывают только умеренный фенотип, тогда как в модели, где наблюдается недостаток сразу двух селектинов, адгезия лейкоцитов сильно нарушена, что указывает на избыточность между двумя путями [4]. В лейкоцитах были идентифицированы различные лиганды селектина, но наиболее важным для Р-селектина и Е-селектина, по-видимому, является гликопротеиновый лиганд-1 (PSGL-1) [10].

Во вторичных лимфоидных органах имеет место иная форма миграции лейкоцитов. Специализированные посткапиллярные венулы (высокоэндотелиальными венулы) участвуют в непрерывном невоспалительном хоуминге, а также рециркуляции лейкоцитов. В этих сосудистых пластах периферического лимфатического узла захват и качение лейкоцитов опосредуется взаимодействием L-селектина, который экспрессируется в большинстве лейкоцитов, с его эндотелиальным лигандом [1, 15].

Качение лейкоцитов на поверхности эндотелия обеспечивает тесный контакт между двумя типами клеток, который приводит к устойчивой адгезии и остановка – это две более поздние стадии с участием другого семейства молекул адгезии.

Устойчивая адгезия и остановка. Медленно протаскивающиеся лейкоциты активируются эндотелиальными хемокинами, что приводит к конформационным изменениям в интегринах (суперсемейству адгезионных рецепторов, экспрессируемых лейкоцитами). До сих пор было идентифицировано по меньшей мере 25 $\alpha\beta$ -гетеродимеров, каждый из которых имеет различную функцию в зависимости от типа клетки, в которой они экспрессируются, и лиганда, к которому они привязаны (рис.2). Интегрины взаимодействуют со своими лигандами на эндотелиальных клетках, принадлежащих к семейству иммуноглобулинов, таким как молекула адгезии тромбоцитарно-эндотелиальных клеток (PECAM-1), молекула адгезии сосудов (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии (ICAM-1) или связывающие молекулы адгезии (JAM).

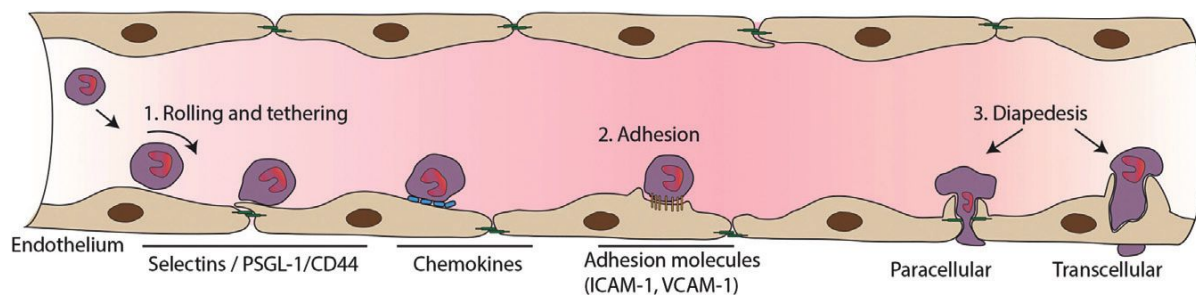


Рис. 2 Миграция лейкоцитов и молекулы адгезии с их лигандами

ICAM-1 (CD 54) экспрессируется в покоящихся эндотелиальных клетках и опосредует как качение, так и прочную адгезию лейкоцитов, преимущественно взаимодействует с лимфоцитарным функционально-ассоциированным антигеном-1 (LFA-1) и антигеном-1 дифференцировки макрофагов (Mac-1). VCAM-1 (CD106) очень слабо выражен в покоящихся эндотелиальных клетках, но быстро индуцируется воспалительными медиаторами. VCAM-1 взаимодействует преимущественно с лейкоцитарным поздним антигеном-4 (VLA-4), и также опосредует качение и адгезию, что указывает на перекрывающиеся функции между двумя путями (рис. 3) [15].

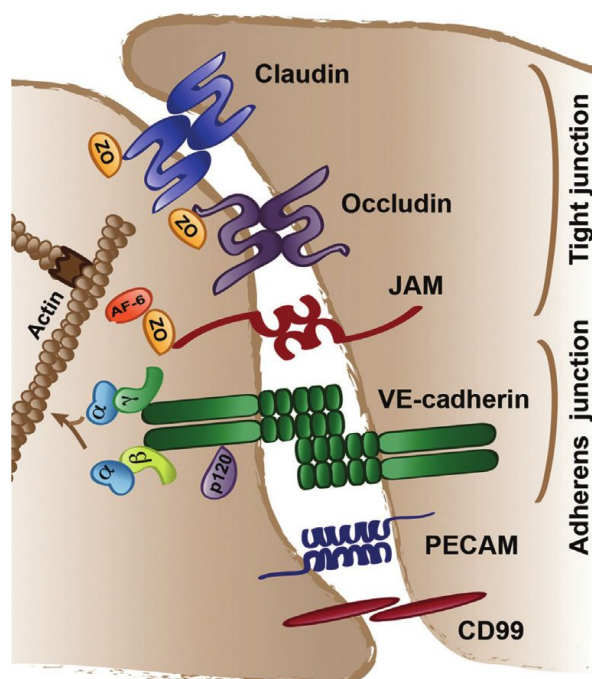


Рис. 3 Молекулярные механизмы адгезии лейкоцитов на эндотелиальных клетках

Диapedез. Диapedез – процесс прохождения клеток крови через неповрежденные стенки капилляров, обычно сопровождающий воспаление. Трансэндотелиальная миграция происходит преимущественно через межэндотелиальные соединения (Рис. 4 парацеллюлярный путь), хотя также наблюдался трансцеллюлярный путь [7]. Парацеллюлярный путь диapedеза находится под контролем молекул адгезии, некоторые из которых сильно выражены в межэндотелиальных соединениях. Интегрины лейкоцитов

могут играть роль не только в миграции через эндотелий, но и в инфильтрации через субэндотелиальную базальную мембрану [15].

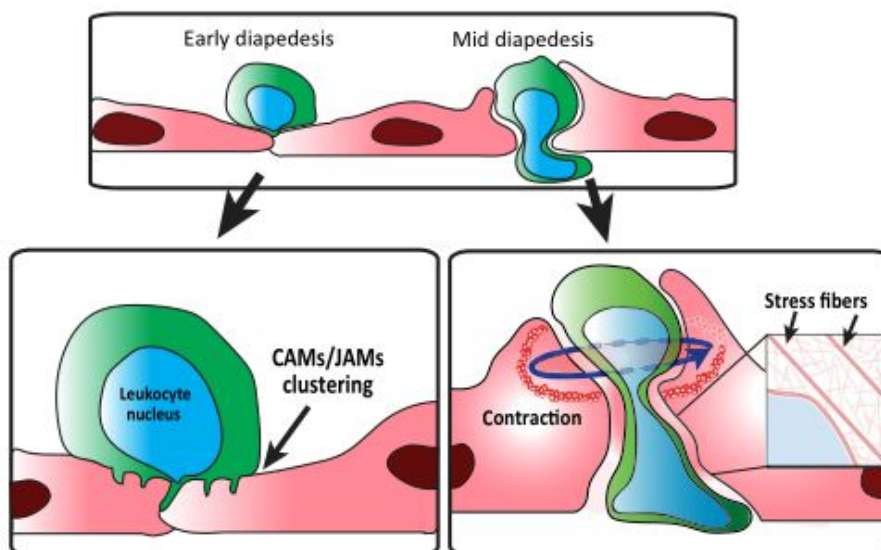


Рис. 4 Парацеллюлярная миграция лейкоцитов

Миграция через межэндотелиальные соединения должна включать разрыв селективных связей на поверхности эндотелия и установление новых связей на краю эндотелиальных клеток. Активация лейкоцитов уменьшает связывание селектина и способствует опосредованную интегринами ассоциацию. В эндотелиальных клетках PECAM-1, CD99, JAM чаще всего расположены в межэндотелиальных соединениях и способствуют парацеллюлярной миграции. Аналогично, ICAM-1 и VCAM-1 сильно выражены в участках, участвующих в трансклеточной миграции лейкоцитов, – трансмиграционных чашках [15, 5].

Миграция лейкоцитов необходима в физиологии для развития иммунного ответа в Т-клетках (лимфоидных органах) и для гемопозитического гомеостаза (поддержание числа циркулирующих лейкоцитов). Однако нарушения регуляции этого механизма приводит к многочисленным патофизиологическим состояниям, связанными с воспалительными реакциями, включая атеросклероз, где остановка лейкоцитов в стенке сосуда является ранним этапом в развитии заболевания [16].

Благодаря своему стратегическому положению на границе между кровью и тканями эндотелий контролирует текучесть крови и перфузию тканей, в то же время он направляет группы воспалительных клеток в районы, нуждающиеся в защите или восстановлении. Эндотелиоциты различной локализации осуществляют тонкую регуляцию процессов тромбообразования и воспаления, адаптируя их к существующим условиям. Однако, их регуляторный баланс может быть нарушен под действием генетических, иммунологических факторов и хронического воспаления. В связи с этим, понимание эндотелий-зависимых

механизмов регуляции процессов воспаления, может способствовать эффективному лечению.

Список литературы:

1. Кузник Б. И. Физиология и патология системы свёртывания крови — Чита, 2001. — 278 с.
2. Петрищев Н. Н. (ред.) Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — 296 с.
3. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function and mechanisms. *Circ Res* 100: pp. 158–73, 2007. 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a.
4. Bullard DC, Kundel EJ, Kubo H, Hicks MF, Lorenzo I, Doyle NA, Doerschuk CM, Ley K, Beaudet AL. Infectious susceptibility and severe deficiency of leukocyte rolling and recruitment in E-selectin and P-selectin double mutant mice. *J Exp Med* 183: pp. 2329–36, 1996. 10.1084/jem.183.5.2329.
5. Carman CV, Springer TA. A transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual endothelial cell and between them. *J Cell Biol.* 167: pp. 377–88, 2004. 10.1083/jcb.200404129.
6. Félétou M. The endothelium: Part 1: multiple functions of the endothelial cells—focus on endothelium-derived vasoactive mediators. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.
7. Feng D, Nagy JA, Pyne K, Dvorak HF, Dvorak AM. Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP. *J Exp Med.* 187: pp. 903–15, 1998. 10.1084/jem.187.6.903.
8. Fischer C, Schneider M, Carmeliet P. Principles and therapeutic implications of angiogenesis, vasculogenesis and arteriogenesis. In Moncada S, Higgs A (eds) *Handbook of Pharmacology: The vascular endothelium II.* 157–212, 2006. 10.1007/3-540-36028-X.
9. George CR. The cellular history of the glomerulus. *J Nephrol* 16: pp. 949–57, 2003.
10. Hicks AE, Nolan SL, Ridger VC, Hellewell PG, Norman KE. Recombinant P-selectin glycoprotein ligand-1 directly inhibits leukocytes rolling by all 3 selectins in vivo; complete inhibition of rolling is not required for anti-inflammatory effect. *Blood.* 101: pp. 3249–56, 2003. 10.1182/blood-2002-07-2329.
11. Jaffe EA Cell biology of endothelial cells. *Hum Pathol* 18: pp. 234–9, 1987. 10.1016/S0046-8177(87)80005-9.
12. Kalebic T, Garbisa S, Glaser B. Basement membrane collagen degradation by migrating endothelial cells. *Science.* 221: pp. 281–4, 1983. 10.1126/science.6190230.

13. Kimmoun A, Ducrocq N, Levy B (2013). Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol* 11: 139–149.
14. Lai L, Ghebremariam YT. Modulating DDAH/NOS Pathway to Discover Vasoprotective Insulin Sensitizers. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1982096.
15. Ley K, Reutershan J. Leukocyte-endothelial interactions in health and diseases. In Moncada S, Higgs A (eds), *Handbook of Pharmacology: The vascular endothelium II*. pp. 97–133, 2006. 10.1007/3-540-36028-X.
16. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 18: pp. 228–32, 2008. 10.1016/j.tcm.2008.11.004.
17. Nourshargh S, Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity.* 2014;41(5):694-707.
18. Pries AR, Sercomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch.* 440: pp. 653–66, 2000. 10.1007/s004240000307.
19. Rey-Gallardo, Angela et al. “Sequential binding of ezrin and moesin to L-selectin regulates monocyte protrusive behaviour during transendothelial migration” *Journal of cell science* vol. 131,13 jcs215541. 4 Jul. 2018, doi:10.1242/jcs.215541
20. Sukhovshin RA, Yepuri G, Ghebremariam YT. Endothelium-Derived Nitric Oxide as an Antiatherogenic Mechanism: Implications for Therapy. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2015;11:166–71