

О.Н. Потеряева, И.Ф. Усынин

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.22

УДК: 577.112.856: 611.018.74: 616.12

Цель обзора – дать современные представления об участии липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в функционировании эндотелиальных клеток и предотвращении развития эндотелиальной дисфункции. Связываясь с различными рецепторами на эндотелиальных клетках, ЛПВП вызывают индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота, повышают продукцию NO, стимулируют синтез простациклина, что приводит к снижению тонуса сосудов. Подавляя синтез молекул межклеточной адгезии, ЛПВП предотвращают миграцию лейкоцитов и моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку, оказывая противовоспалительное действие. ЛПВП ингибируют продукцию активных форм кислорода, предотвращают апоптоз, стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, липопротеины высокой плотности, апоптоз, ангиогенез, сердечно-сосудистые заболевания.

The goal of this review is to describe modern concepts concerning the involvement of HDLs in the functioning of endothelial cells and preventing the development of endothelial dysfunction. Upon binding to various receptors on endothelial cells, HDLs initiate the induction of endothelial nitric oxide synthase, enhance the production of NO, and stimulate the synthesis of prostacyclin, thus leading to vasorelaxation. By suppressing the synthesis of intercellular adhesion molecules, HDLs prevent the migration of leucocytes and monocytes/macrophages into the vascular wall, exerting anti-inflammatory action. HDLs inhibit the production of reactive oxygen species, prevent apoptosis, and stimulate the proliferation and migration of endothelial cells.

Keywords: endothelial cells, high density lipoproteins, apoptosis, angiogenesis, cardiovascular diseases.

Введение. Эндотелий сосудов, находящийся на границе между циркулирующей кровью и клетками органов и тканей, выполняет не только барьерную функцию. Он является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза, поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием или стимулированием миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, фибринолизом и тромбообразованием, участвует в регуляции межклеточной адгезии и агрегации тромбоцитов. Эндотелиальная дисфункция лежит в основе патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Активные формы кислорода (АФК), окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), свободные радикалы нарушают способность эндотелия синтезировать оксид азота (NO). Под влиянием медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов на мембране эндотелиоцитов синтезируются Р- и Е-селектины, монокитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), молекулы межклеточной адгезии 1-го

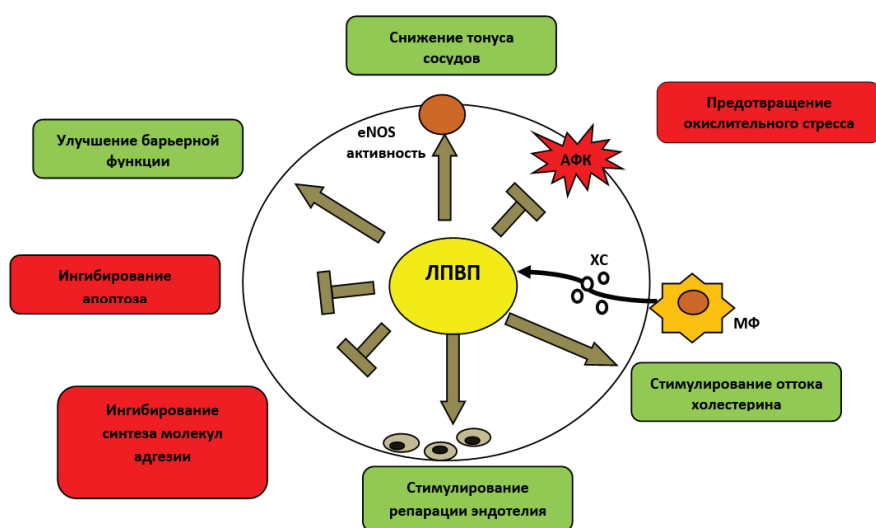
типа (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1), способствующие адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий. Воспалительный процесс индуцирует продукцию факторов роста, которые вызывают гиперпролиферацию гладкомышечных клеток, фиброз внеклеточного матрикса и отложение эластина, что увеличивает толщину интимы-медиа сосудистой стенки и способствует образованию бляшек и кальцинозу [54]. Из-за недостатка фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), основного регулятора ангиогенеза, происходит нарушение процесса образования новых кровеносных сосудов [43].

Известно, что между развитием сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) существует сильная обратная корреляционная зависимость [1,21]. Антиатерогенное действие ЛПВП связывают, прежде всего, с их участием в обратном транспорте холестерина. Кроме того, в последние годы получено много фактов, свидетельствующих о том, что ЛПВП обладают антиоксидантной, противовоспалительной, антитромботической и противоинфекционной функциями [4,15]. ЛПВП увеличивают выработку оксида азота (NO), стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, подавляют процессы воспаления и апоптоза в сосудистой стенке. Параоксоназа 1 (ПОН 1), фермент,

связанный с ЛПВП, отвечает за его антиоксидантные функции [44]. Обсуждаются антидиабетическая [8,39] и кардиопротекторная функции ЛПВП и его основного белкового компонента аполипопротеина А-I (апоА-I) [29].

Цель данного обзора – дать современные представления об участии ЛПВП в функционировании эндотелиальных клеток и предотвращении развития эндотелиальной дисфункции.

Регуляция тонуса сосудов. Известно, что связывание, интернализация и транспорт ЛПВП через клетки эндотелия осуществляются с помощью следующих белков: «скэвенджер»-рецептор класса В тип I (SR-BI), АТФ-связывающий кассетный транспортер G1 (ABCG1), эндотелиальная липаза, экто-F1-АТФаза. Каждый из них вносит свой вклад в сосудистый гомеостаз. Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют сфингозин-1-фосфатные рецепторы (S1PR) для S1P - биоактивного липида, 50-70% которого переносится ЛПВП (S1P-ЛПВП) [43]. Связывание ЛПВП/апоА-I или S1P с рецепторами не только приводит к трансэндотелиальному транспорту липидов, но и запускает несколько внутриклеточных сигнальных событий, которые сопровождаются последующими потенциальными вазопротекторными эффектами (рисунок). ЛПВП вызывают индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что повышает синтез NO и приводит к расслаблению сосудов; подавляют син-



Вазопротекторное влияние ЛПВП на функции эндотелиальных клеток [адаптировано из 49]: МФ – макрофаг, АФК – активные формы кислорода, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота. ХС – холестерин. ЛПВП – липопротеины высокой плотности

тез эндотелиальных молекул адгезии, предотвращают миграцию лейкоцитов и моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку, оказывая противовоспалительное действие. ЛПВП ингибируют активные формы кислорода (АФК), апоптоз, обеспечивают пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток, ангиогенез и резэндотелиализацию [35,49]. Показано, что у тучных людей с диабетом и дислипидемией ЛПВП теряют способность к эндотелиальной защите [52].

Оксид азота является ключевой сигнальной молекулой для поддержания нормальной функции сосудов посредством регуляции сосудистого тонуса. Он предотвращает эндотелиальное воспаление и активацию тромбоцитов, а также снижает рост гладкомышечных клеток. Активность eNOS может регулироваться физиологическими концентрациями ЛПВП/апоА-I через фосфорилирование Ser1179 фермента [36]. Индуцированное ЛПВП высвобождение NO уменьшалось под действием N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME-неселективный ингибитор eNOS). В эндотелиальных клетках бычьей аорты (BAEC) была продемонстрирована сококализации апоА-I и eNOS, выявленная с помощью конфокальной микроскопии при иммуноокрашивании этих белков. Взаимодействие между апоА-I и eNOS, вероятнее всего, происходит в перинуклеарной области, а не на мембране [24]. Антитела к апоА-I блокируют активацию eNOS, индуцированную ЛПВП, в изолированных плазматических мембранах эндотелиальных клеток [35].

Способность стимулировать eNOS в эндотелиальных клетках может быть опосредована разными сайтами связывания ЛПВП. Молекулярный механизм активации может начинаться со взаимодействия ЛПВП с SR-BI и стимулирования фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая в свою очередь вызывает параллельную активацию серин/треониновой протеинкиназы B (Akt) и митоген-активированной протеинкиназы (MAPK)/Erk1/2 с последующим активированием eNOS, генерирующей NO и сосудистую релаксацию [36, 37]. В культуре клеток аорты трансгенных мышей по апоA-I^{-/-} наблюдалось снижение количества фосфорилированных белков Akt и Erk1/2 [25]. Этот сигнальный путь частично подавлялся при нокдауне SR-B1 с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA), а индукция SR-BI ингибитором HMG-CoA редуктазы (статинами) усиливала активацию eNOS [32].

Другой механизм активации eNOS начинается со взаимодействия S1P-ЛПВП с S1PR. S1P оказывал сильное сосудо­расширяющее действие на аорту мышей дикого типа. В клетках HUVEC эффекты S1P на фосфорилирование Akt и eNOS зависели от его концентрации и полностью исчезали после предварительной обработки L-NAME. В эндотелиальных клетках мышей с дефицитом S1P фосфорилирование Akt и увеличение $[Ca^{2+}]$ в ответ на ЛПВП и S1P были значительно снижены. Ранее было показано, что активация eNOS достигается за счет мобилизации $[Ca^{2+}]$ из внутренних запасов и является предпосылкой Akt-зависимой

активации eNOS и NO-зависимой вазорелаксации [26].

В настоящее время изучено влияние ЛПВП на продукцию NO через рецепторы ABCG1 и их взаимодействие со структурным компонентом кавеол, холестерин-связывающим белком - кавеוליном. Кавеолы и кавеолины являются важнейшими модуляторами сигнальной трансдукции в клетке. Кавеолы взаимодействуют с сигнальными молекулами, модулируя их активность, при этом в большинстве случаев исполняя роль ингибитора [2]. Увеличение холестерина в эндотелиальных клетках лёгких мышей, находящихся на высокохолестериновой диете, усиливает взаимодействие между кавеוליном и eNOS, что подавляет каталитическую активность фермента и ухудшает высвобождение NO. ЛПВП отменяли ингибирование eNOS в эндотелиальных клетках, но не оказывали эффект у мышей с дефицитом кавеолина. Стимулирование оттока холестерина и оксистеролов, которые обнаруживаются в большом количестве в атеросклеротических бляшках, через ABCG1 приводит к снижению взаимодействия eNOS с кавеוליном и последующему фосфорилированию eNOS [14].

Недавно было показано, что экто-F1-АТФаза является единственным рецептором, участвующим в стимуляции продукции NO эндотелиальными клетками и NO-зависимой релаксации сосудов, индуцированными апоА-I, не содержащим липидов. Активация экто-F1-АТФазы под действием апоА-I в эндотелиальных клетках человека и аорте мыши приводила к фосфорилированию Ser1179 белка eNOS через сигнальный путь различных киназ, включая Akt, протеинкиназу A, AMPK, кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу типа II (CaMKK2) [38].

Повышение уровня белка eNOS под действием ЛПВП было также продемонстрировано в эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПК), являющихся субпопуляцией стволовых клеток, которые могут дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки и участвовать в процессах реэндотелизации и неоваскуляризации [12]. Кроме того, ЛПВП/апоА-I могут увеличивать количество белка eNOS, но не путем изменения транскрипции генов, а за счёт увеличения периода полураспада белка eNOS в эндотелиальных клетках сосудов человека через активацию PI3K, Akt и p42/44 MAPK [38].

В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* было показано, что ЛПВП

стимулируют эндотелиальные клетки к выработке простациклина, увеличивая поступление арахидоновой кислоты и экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2), вырабатывающей простациклин (PGI₂) - метаболит арахидоновой кислоты, вазоактивный эндотелиальный липидный медиатор. Простациклин является мощным фактором, препятствующим агрегации тромбоцитов и вызывающим вазодилатацию. Различные подтипы ЛПВП₂ и ЛПВП₃ способствовали высвобождению PGI₂ в эндотелиальных клетках дозозависимым образом, которое блокировалось специфическим ингибитором COX-2 - рофекоксибом. Нокдаун рецепторов SR-B1 также значительно снижал высвобождение PGI₂ [5]. Гликированные ЛПВП при сахарном диабете 2-го типа теряют способность усиливать экспрессию COX-2 и высвобождение PGI₂ в эндотелиальных клетках HUVEC. Но добавление S1P к дисфункциональным ЛПВП восстанавливает утраченную эту способность. Процесс регуляции экспрессии COX-2 включал фосфорилирование сигнального пути MAPK/ERK, которые увеличивали фосфорилирование ядерного транскрипционного фактора CREB [51]. Потенциальный вклад ЛПВП в сосудистый гомеостаз через увеличение синтеза PGI₂ может быть усилен статинами [33]. Помимо благоприятного влияния на вазодилатацию ЛПВП ингибирует синтез тромбоксана A₂ - мощного вазоконстриктора эндотелиальных клеток [40].

У людей с семейной гипоальфа-липопротеинемией на фоне низкого уровня ЛПВП наблюдали резкое снижение как базальной, так и стимулированной активности NO, сопровождаемое эндотелиальной дисфункцией, которая оценивалась с помощью венозной окклюзионной плетизмографии. Однократное введение реконструированных ЛПВП (рЛПВП), состоящих из апоА-I и фосфатидилхолина, приводило к полному восстановлению вазомоторных функций [41]. Влияние ЛПВП *in vivo* также было доказано с использованием пептидов-миметиков апоА-I, которые представляют собой искусственно синтезированные пептиды, обладающие биологическими свойствами нативного апоА-I. Пероральное введение пептида, имитирующего действие апоА-I (D-4F), мышам с нокаутом рецептора ЛПНП (т.е. гиперхолестеринемией) улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию и уменьшает толщину артериальной стенки [18].

Регуляция апоптоза. Окисленные ЛПНП вызывают устойчивое увеличение концентрации внутриклеточного кальция, что приводит к гибели эндотелиальных клеток. Показано, что рЛПВП, состоящие из апоА-I, холестерина и фосфолипидов, ингибировали апоптоз в эндотелиальных клетках. При этом обогащение рЛПВП плазمالогенами или сфингомиелинами увеличивало их антиапоптотическую активность [46]. Кроме того, ЛПВП сохраняли антиапоптотическую активность и после нокдауна eNOS с использованием его ингибитора - L-NAME, что свидетельствует о независимости антиапоптотической активности ЛПВП от активации eNOS [42].

ЛПВП предотвращают апоптоз эндотелиальных клеток HUVEC, вызванный различными стимулами. Механизм эндотелиального антиапоптотического эффекта ЛПВП зависит от стимула апоптоза. Подавление апоптоза, индуцированного TNF-α, связано с уменьшением индукции каспазы 3, которая является компонентом всех первичных апоптотических путей. Ингибирование апоптоза в отсутствие в среде факторов роста связано с ослаблением митохондриального пути апоптоза. При этом ЛПВП уменьшают рассеивание митохондриального потенциала, генерацию АФК, высвобождение цитохрома С в цитоплазму и активацию каспаз 3 и 9. ЛПВП, активируя Akt, вызывают фосфорилирование мишени Akt – BAD (Bcl-2, связанный агонист гибели клеток), что способствует отсоединению Bcl-2 от Bcl-xL и подавлению апоптоза [35, 42]. Было показано, что ЛПВП, выделенные из крови пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или острым коронарным синдромом, содержащие повышенное количество аполипопротеинов C-I или C-III, превращались в мощные индукторы апоптоза в сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клетках за счет повышения активности Bcl-2 и стимуляции экспрессии проапоптотического белка tBid [37].

Подавляющее большинство доказательств антиапоптотического действия ЛПВП на эндотелий получено из работы с клеточными культурами. Влияние ЛПВП *in vivo* было доказано при изучении апоА-I - миметика (D-4F) в качестве антиапоптотического средства в крысиной модели диабета и показало, что D-4F улучшал сосудистую реактивность, уменьшал фрагментацию и слущивание десквамированных эндотелиоцитов [16].

Регуляция ангиогенеза. Эндоте-

лиальные клетки обладают способностью пролиферировать, мигрировать и участвовать в ангиогенезе, что лежит в основе неоваскуляризации и поддержании целостности сосудистой стенки. ЛПВП (в концентрации 50, 100 и 500 мкг/мл) дозозависимо в течение 72 ч увеличивали пролиферацию клеток HUVEC в 2-5 раз по сравнению с контрольной группой. При этом уже через 24 ч достоверно усиливали их миграцию и повышали способность к образованию сосудистоподобных эндотелиальных трубок [23]. Флуоресцентная микроскопия с применением красителя Alexa-568 в эндотелиальных клетках BAEC продемонстрировала заметное увеличение ламеллиподий (признак миграции клеток) под влиянием ЛПВП, что было сопоставимо с действием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), основного регулятора ангиогенеза [7]. D-4F восстанавливал реэндотелизацию, нарушенную в присутствии окисленных ЛПВП, способствуя пролиферации, миграции эндотелиальных клеток аорты человека (HAEC), образованию ламеллиподий. Пролiferация клеток была выявлена с помощью иммуноокрашивания на PCNA (ядерный фактор, участвующий в репликации и репарации ДНК пролиферирующих клеток). Эндотелиальную миграцию клеток и реэндотелизацию подтверждали заживлением ран и transwell-анализом (тест для изучения миграционной реакции эндотелиальных клеток на ангиогенные индукторы или ингибиторы) [7].

Механизмы, контролирующие ангиогенные реакции в ответ на ЛПВП, связаны с увеличением количества рецепторов для VEGF (VEGFR), его быстрым фосфорилированием т.е. активацией. Было показано, что VEGFR2 - основной рецептор для VEGF, опосредующий ангиогенез в эндотелиальных клетках под влиянием ЛПВП. Экспрессия VEGFR2 зависела от времени и дозы ЛПВП. Блокада активации VEGFR2 ингибитором SU1498 заметно отменяла проангиогенную способность ЛПВП. Более того, ингибитор S1P3 (сурамин) предотвращал экспрессию VEGFR2, последующую миграцию эндотелиальных клеток и формирование новых сосудов, в то время как агонист S1P1 (CYM-5442) и ингибитор S1P2 (JTE-013) не оказывали никакого эффекта [23]. В нормальных условиях ЛПВП через различные рецепторы (ABCG1, S1P, SR-BI) индуцируют активацию множества сигнальных путей, необходимых для физиологического ангиогенеза, включая PI3K/

AKT, Gi/Ras/ERK и eNOS. В результате усиливаются процессы миграции, пролиферации эндотелиальных клеток, мобилизация ЭПК, реэндотелизация, тубулогенез [50].

ЛПВП выполняют ключевую роль в регуляции ангиогенеза, вызванного гипоксией. В условиях снижения внутриклеточного кислорода ЛПВП модулируют посттрансляционную модификацию HIF-1 α (фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией 1-а), после чего он транслоцируется в ядро. Это стимулирует экспрессию проангиогенных медиаторов, таких как VEGF, ангиопоэтин, фактор роста фибробластов и др. ЛПВП после связывания с рецептором SR-BI на клеточной поверхности опосредуют ангиогенез в условиях гипоксии через сигнальный путь PI3K/Akt, модуляцию HIF-1 α /VEGF, а также усиления активности eNOS [50]. Введение рЛПВП/апоА-I повышало уровни мРНК VEGF, способствовало увеличению плотности икрожных капилляров в ишемизированных задних конечностях у мышей со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом. Местное применение ЛПВП восстанавливало ангиогенез, образование коронарных коллатералей, способствовало заживлению ран [28].

Для подтверждения реэндотелизации *in vivo* измеряют площадь оголения сосудистой стенки после периваскулярной электротравмы. Используя данную модель, было показано, что у мышей трансгенных по апоА-I^{-/-} можно восстановить эндотелизацию сосудов, нарушенную электротравмой, с помощью введения в соматические клетки гена апоА-I человека [27]. Влияние на восстановление эндотелия *in vivo* было продемонстрировано на мышах, получавших диету с высоким содержанием холестерина, с повреждением сонных артерий, вызванным электрическим током. В опытной группе заживление происходило медленнее, чем у контрольных мышей: на 5-й день заживление составило 27,8% против 48,2% соответственно. Введение D-4F улучшило восстановление эндотелия у мышей до 43,4%. При этом наблюдалась значительная обратная корреляция между заживлением эндотелия и плазменными маркерами окислительного стресса [13].

Кроме того, ЛПВП способны оказывать стимулирующее действие на реэндотелизацию и неоваскуляризацию в местах повреждения через дифференцировку ЭПК в зрелые эндотелиальные клетки и их адгезию к стенкам сосудов [12]. Миметик апоА-I, D-4F,

увеличивал количество и функциональную активность (пролиферацию, миграцию и образование капиллярных трубок) мышиных и человеческих ЭПК [19]. ЛПВП способствовали ангиогенезу, нарушенному ишемией, стимулируя дифференцировку ЭПК через сигнальный путь PI3K/Akt [22].

АпоА-I повышал экспрессию ангиопоэтина 4 (белковый фактор роста, стимулирующий формирование кровеносных сосудов из существовавших ранее) в эндотелиальных клетках аорты человека. Этот сигнальный путь протекал через PI3K/Akt/FOXO1 (forkhead box protein O1 - фактор транскрипции) [30].

У мышей с поражением мозга, аналогичным боковому амиотрофическому склерозу человека, апоА-1 снижал гибель эндотелиальных клеток мозга (mBEC) через сигнальный путь PI3K/Akt, который был подтвержден ингибированием вортманнином (ингибитором PI3K). При этом апоЕ не оказывал подобного влияния на культуру клеток. Получены доказательства значительного увеличения гибели эндотелиальных клеток при ингибировании действия апоА-I моноклональными антителами [19].

Влияние на барьерные функции. ЛПВП-S1P обеспечивают стабильность и проницаемость сосудов [22]. У генетически модифицированных мышей (апоМ-/-) при сильном снижении уровня S1P в плазме была усилена экссудация плазмы во внесосудистые ткани [31]. Кроме того, у мышей апоМ-/- методом двухфотонной микроскопии, использующейся для получения изображений мозга *in vivo*, было показано увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера для малых молекул (флуоресцентный альбумин, 45 kDa) и опосредованного транцитозом потока больших белков (флуоресцеин натрия, 365 Da и Alexa fluor488, 643 Da). Например, перенос флуоресцентного альбумина в артериолах увеличивался в 3-10 раз. Агонист S1PR1 (SEW2871) быстро нормализовал нарушенную проницаемость и поддерживал её во всех микрососудах головного мозга [10]. Ранее было показано, что у мышей отсутствие апоМ нарушает эндотелиальный барьер в легких и бурой жировой ткани [47].

ЛПВП способствуют целостности эндотелиального барьера HUVEC посредством процесса, включающего S1PR1 и активацию Akt [43]. Недавно было показано, что сохранение целостности эндотелиального барьера в

микрососудах человека под действием S1P сигнального пути происходит через активацию AMPK [45].

В работе Svensson D. [11] была проанализирована способность апоА-I дикого типа ослаблять негативное влияние пептида - кателицидина (LL-37) - на жизнеспособность эндотелиальных клеток HUVEC. LL-37 синтезируется гранулоцитами, лимфоцитами и моноцитами, а после связывания с клеточными мембранами может вызывать образование в ней пор, снижая жизнеспособность клеток. Связывание апоА-I с LL-37 приводило к структурной перестройке пептида, снижая его антибактериальное действие и цитотоксичность. Нокдаун гена апоА-I с помощью siRNA для снижения экспрессии белка в клетках HepG2, продуцирующих апоА-I, увеличивает LL-37-индуцированную цитотоксичность.

Противовоспалительное действие. Важным свойством ЛПВП является прямое воздействие на эндотелий, которое связано с его противовоспалительным действием. В частности, ЛПВП ослабляют экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина в культивируемых эндотелиальных клетках [9,53]. Этот процесс опосредован SR-BI- и S1P-рецепторами, PI3K и eNOS [35]. S1P-ЛПВП индуцированное фосфорилирование AMPK в ингибировании экспрессии молекул адгезии было подтверждено *in vitro* в клетках HUVEC и *in vivo* в эндотелиальных клетках аорты мыши. Введение мышам активатора AMPK (AICAR) в естественных условиях в течение 3 дней стимулировало фосфорилирование AMPK с последующей активацией eNOS, ингибированием экспрессии VCAM-1, миграции моноцитов и их адгезии к эндотелиальным клеткам. При этом активация AMPK и eNOS были полностью подавлены siRNA к CaMKK2, лежащей выше уровня AMPK, или STO-609, специфическим ингибитором CaMKK2 [34].

Ключевая роль в модуляции клеточных ответов на воспаление принадлежит ядерному фактору транскрипции NF- κ B. В неактивном состоянии фактор NF- κ B образует локализованный в цитозоле гетеродимерный комплекс, состоящий из двух субъединиц, p50 и p65, связанных с ингибирующим белком I κ B. При активации фактора NF- κ B высокими концентрациями глюкозы, активными формами кислорода (АФК), воспалительными цитокинами белок I κ B фосфорилируется, подвергается деградации. Высвобождаемый в результате этого p50/p65-гетеродимер

транслоцируется в ядро и инициирует транскрипцию генов, вовлечённых в развитие воспалительных реакций эндотелия, в том числе молекулы клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), фактор Виллебранда, Е и Р-селектины, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток [20]. Противовоспалительное действие ЛПВП связано с ингибированием продукции различных факторов, включая Е-селектин, молекулы клеточной адгезии и цитокины [6]. Было показано, что апоА-I снижает активацию NF- κ B, индуцированную пальмитатом в культивируемых эндотелиальных клетках [35]. Положительные эффекты, связанные с противовоспалительным действием апоА-I в различных клетках, обсуждались в недавних обзорах [20,43].

В эндотелиальных клетках дефицит апоА-I и рЛПВП подавляли экспрессию молекул адгезии, повышая активность гемоксигеназы-1. Гемоксигеназа-1 (HO-1) является индуцибельным ферментом, который нейтрализует АФК, образованные NADPH-оксидазой под влиянием окисленных ЛПНП. В клетках HUVEC D-4F увеличивал экспрессию HO-1 в зависимости от дозы и времени действия. Механизм действия D-4F связан с активацией фермента HO-1 через путь Akt/AMPK/eNOS/HO-1 [48]. D-4F подавлял накопление окисленных ЛПНП, миграцию моноцитов, ингибировал экспрессию молекул адгезии и MCP-1, что приводило к восстановлению миграции и репарации клеток НАЕС in vitro [13]. У крыс Sprague Dawley пероральное введение D-4F in vivo снижало индуцированное йодиксанолом воспаление, путём ингибирования NADPH-оксидазы, продукции АФК и образования пероксинитрата (ONOO⁻) [17]. Таким образом, D-4F in vitro и in vivo предотвращает эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, воспаление.

ЛПВП уменьшает воспаление в эндотелиальных клетках путём увеличения в них экспрессии аннексина (липидкартина) с последующим ингибированием активации фосфолипазы А2. В TNF- α -активированных эндотелиальных клетках HUVEC ЛПВП повышали уровень аннексина А1 через рецептор SR-BI, вовлекая ERK, p38MAPK, Akt и PKC сигнальные пути. Аннексин А1, индуцированный ЛПВП, ингибировал экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и Е-селектина, а также секрецию MCP-1, IL-8, VCAM-1 и Е-селектина, тем самым подавляя адгезию моноцитов. Специальные ин-

гибиторы вышеуказанных сигнальных путей in vitro ослабляли ингибирующий эффект ЛПВП на адгезию моноцитов к TNF- α -активированным эндотелиальным клеткам. В экспериментах in vivo ЛПВП (10 мг/кг) индуцировали экспрессию аннексина в эндотелиальных клетках грудной аорты, а также предотвращали его снижение под действием TNF- α [6].

Заключение Представленные в обзоре факты свидетельствуют о важной роли ЛПВП в функционировании эндотелиальных клеток. Регуляторное влияние ЛПВП осуществляют через рецепторы на мембране эндотелиальных клеток (SR-BI, ABCG1, S1PR), а также через активацию эндотелиальной липазы и экто-F1-АТФазы. Таким образом, связывание ЛПВП с рецепторами необходимо не только для трансэндотелиального транспорта липидов, но и для запуска внутриклеточных сигнальных событий, в том числе PI3K/Akt, AMPK, MAPK. В результате ЛПВП вызывают индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота, повышают продукцию NO, стимулируют синтез простациклина, что приводит к снижению тонуса сосудов. Подавляя синтез молекул межклеточной адгезии, ЛПВП предотвращают миграцию лейкоцитов и моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку, оказывая противовоспалительное действие. ЛПВП ингибируют продукцию активных форм кислорода, предотвращают апоптоз, стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. Понимание механизмов защитного действия ЛПВП на эндотелий сосудов является необходимым этапом для создания на их основе новых терапевтических средств с эндотелиопротекторными свойствами.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министрства науки и высшего образования Российской Федерации (регистрационный номер темы 1021050400914-1-1.6.4).

Литература

1. Перова Н.В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Ч. II. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические антиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы) // Профилактика. медицина. 2017; 20(4): 37-44. DOI: 10.17116/profmed201720437-44
2. Perova N.V. Atheromarkers of high-density lipoproteins. Part II. High-density lipoproteins: structure, composition, physicochemical and physiological antiatherogenic properties, their mechanisms and markers (a review of literature) // The Russian Journal of Preventive

Medicine. 2017; 20(4): 37-44. DOI: 10.17116/profmed201720437-44

3. Роль кавеол и кавеолина в норме и патологии / Р.И. Воробьев, Г.И. Шумахер, М.А., Хорева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(8): 105-111.

The role of caveolae and caveolin in health and disease / R.I. Vorobiev, G.I. Shumakher, M.A. Khoreva [et al.] // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008; 7(8): 105-111.

4. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции Э. Б. Попыхова, Т.В. Степанова, Д.Д. Лагутина [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2020; 66(1): 47-55. DOI: 10.14341/probl12212

The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction / E.B. Popikhova, T.V. Stepanova, D.D. Lagutina [et al.] // Problems of Endocrinology. 2020; 66(1): 47-55. DOI: 10.14341/probl12212

5. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): mechanistic insights into potential clinical benefit / F. Brites, M. Martin, I. Guillas [et al.] // BBA Clin. 2017; 8: 66-77. DOI: 10.1016/j.bbacli.2017.07.002.

6. An involvement of SR-B1 mediated PI3K-Akt-eNOS signaling in HDL-induced cyclooxygenase 2 expression and prostacyclin production in endothelial cells / Q.-H. Zhang, X.-Y. Zu, R.-X. Cao [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. 2012; 420(1): 17-23. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.02.103.

7. A novel anti-inflammatory mechanism of high density lipoprotein through up-regulating annexin A1 in vascular endothelial cells / B. Pan, J. Kong, J. Jin [et al.] // BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids. 2016; 1861(6): 501-512. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.03.022

8. Apolipoprotein A-1 mimetic peptide 4F promotes endothelial repairing and compromises reendothelialization impaired by oxidized HDL through SR-B1 / D. He, M. Zhao, C. Wu [et al.] // Redox Biol. 2018; 15: 228-242. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.027

9. Apolipoprotein A-I improves pancreatic β -cell function independent of the ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1 / L. Hou, S. Tang, B.J. Wu [et al.] // FASEB J. 2019; 33(7): 8479-8489. DOI: 10.1096/fj.201802512RR.

10. ApoA1: a protein with multiple therapeutic functions / B.J. Cochran, K.L. Ong, B. Manandhar [et al.] // Curr Atheroscler Rep. 2021; 23(3):11. DOI: 10.1007/s11883-021-00906-7.

11. Apolipoprotein M-bound sphingosine1-phosphate regulates blood-brain barrier paracellular permeability and transcytosis / M. Mathiesen Janiurek, R. Soyly-Kucharz, C. Christoffersen [et al.] // Elife. 2019; 8: e49405. DOI: 10.7554/eLife.49405.

12. Apolipoprotein A-I attenuates LL-37-induced endothelial cell cytotoxicity / D. Svensson, J.O. Lagerstedt, B.-O. Nilsson [et al.] Biochem Biophys Res Commun. 2017; 493(1): 71-76. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.09.072

13. Apolipoprotein A-I enhances proliferation of human endothelial progenitor cells and promotes angiogenesis through the cell surface ATP synthase / V. Gonzalez-Pecchi, S. Valdes, V. Pons [et al.] // Microvasc Res. 2015; 98: 9-15. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.11.003

14. Apolipoprotein A-I mimetic peptide reverses impaired arterial healing after injury by reducing oxidative stress / M.A. Rosenbaum, P. Chaudhuri, B. Abelson [et al.] // Atherosclerosis. 2015; 241(2): 709-715. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.018

15. ATP-binding cassette transporter G1 and high-density lipoprotein promote endothelial NO

synthesis through a decrease in the interaction of caveolin-1 and endothelial NO synthase / N. Terasaka, M. Westerterp, J. Koetsveld [et al.] // *Arter Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(11): 2219–2225. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213215.

15. Barter PJ, Rye KA. Targeting high-density lipoproteins to reduce cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Ther.* 2015; 37(12): 2716–2731. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.07.021.

16. D-4F induces hemeoxygenase-1 and extracellular superoxide dismutase, decreases endothelial cell sloughing, and improves vascular reactivity in rat model of diabetes / AL. Kruger, S. Peterson, P. Turkseven [et al.] // *Circulation.* 2005; 111(23): 3126–3134. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517102

17. D-4F Ameliorates Contrast Media-Induced Oxidative Injuries in Endothelial Cells via the AMPK/PKC Pathway / Y. Guo, W. Li, M. Qian [et al.] // *Front Pharmacol.* 2021; 11:556074. DOI: 10.3389/fphar.2020.556074.

18. Effects of D-4F on vasodilation and vessel wall thickness in hypercholesterolemic LDL receptor-null and LDL receptor/apolipoprotein A-I double-knockout mice on Western diet / J. Ou, J. Wang, H. Xu [et al.] // *Circ Res.* 2005; 97(11): 1190–1197. DOI: 10.1161/01.RES.0000190634.60042

19. Garbuzova-Davis S, Willing AE, Borlongan CV. Apolipoprotein A1 enhances endothelial cell survival in an in vitro model of ALS. *ENEURO.* 2022; 9(4): 0140–22.2022 1–11. DOI: 10.1523/ENEURO.0140-22.2022

20. Jackson AO, Rahman GA, Long S. Apolipoprotein-AI and AIBP synergetic anti-inflammation as vascular diseases therapy: the new perspective. *Mol Cell Biochem.* 2021; 476(8): 3065–3078. DOI: 10.1007/s11010-020-04037-6

21. Jomard A, Osto E. High density lipoprotein: metabolism, function, and therapeutic potential. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7(39):1–12. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00039.

22. High-density lipoprotein antiinflammatory capacity and incident cardiovascular events / C. Jia, J.L.C. Anderson, E.G. Gruppen [et al.] // *Circulation.* 2021; 143(20): 1935–1945. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050808

23. High-density lipoprotein (HDL) promotes angiogenesis via S1P3-dependent VEGFR2 activation / F. Jin, N. Hagemann, L. Sun [et al.] // *Angiogenesis* 2018; 21(2): 381–394. DOI: 10.1007/s10456-018-9603-z

24. High-density lipoprotein and apolipoprotein A1 increase endothelial NO synthase activity by protein association and multisite phosphorylation / B.G. Drew, N.H. Fidge, G. Gallon-Beaumie [et al.] // *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2004; 101: 6999–7004. DOI: 10.1073/pnas.0306266101

25. High-density lipoproteins induce transforming growth factor-beta2 expression in endothelial cells / G.D. Norata, E. Callegari, M. Marchesi [et al.] // *Circulation.* 2005;111: 2805–2811

26. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3 / J.R. Nofer, M. van der Giet, M. Tolle [et al.] // *J Clin Invest.* 2004; 113(4): 569–581. DOI: 10.1172/JCI18004.

27. High-density lipoprotein promotes endothelial cell migration and reendothelialization via scavenger receptor-B type I / D. Seetharam, C. Mineo, A.K. Gormley [et al.] //

Circ Res. 2006; 98(1): 63–72. DOI: 10.1161/01.RES.0000199272.59432.5b.

28. High-density lipoproteins rescue diabetes-impaired angiogenesis via scavenger receptor class B type I / J.T. Tan, H.C. Prosser, L.L. Dunn [et al.] // *Diabetes.* 2016; 65(10): 3091–3103. DOI: 10.2337/db15-1668

29. HDL therapy today: from atherosclerosis, to stent compatibility to heart failure / C.R. Sirtori, M. Ruscica, L. Calabresi [et al.] // *Ann Med.* 2019; 51(7–8): 345–359. DOI:10.1080/07853890.2019.1694695

30. HDL-apoA-I induces the expression of angiopoietin like 4 (ANGPTL4) in endothelial cells via a PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway / D. Theofilatos, P. Fotakis, E. Valanti [et al.] // *Metabolism.* 2018; 87: 36–47. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.06.002

31. Impaired endothelial barrier function in apolipoprotein M-deficient mice is dependent on sphingosine-1-phosphate receptor 1 / P.M. Christensen, C.H. Liu, S.L. Swendeman [et al.] // *FASEB J.* 2016; 30(6): 2351–2359. DOI: 10.1096/fj.201500064

32. Induction of scavenger receptor class B type I is critical for simvastatin enhancement of high-density lipoprotein-induced anti-inflammatory actions in endothelial cells / T. Kimura, C. Mogi, H. Tomura [et al.] // *J Immunol.* 2008; 181: 7332–7340. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.7332

33. Martinez-Gonzalez J, Escudero I, Badimon L. Simvastatin potentiates PGI(2) release induced by HDL in human VSMC: effect on Cox-2 up-regulation and MAPK signalling pathways activated by HDL. *Atherosclerosis.* 174(2): 305–313. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.037174.

34. Mechanism and role of high density lipoprotein-induced activation of AMP-activated protein kinase in endothelial cells / T. Kimura, H. Tomura, K. Sato [et al.] // *J Biol Chem.* 2010; 285(7): 4387–4397. DOI: 10.1074/jbc.M109.043869

35. Mineo C, Shaul PW. Regulation of signal transduction by HDL. *J Lipid Res.* 2013; 54(9):2315–24. DOI: 10.1194/jlr.R039479

36. Mineo C. Lipoprotein receptor signaling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2019; 116(7):1254–1274. DOI: 10.1093/cvr/cvz338.

37. Nofer JR. Signal transduction by HDL: Agonists, receptors, and signaling cascades. *Handb. Exp. Pharmacol.* /A. von Eckardstein, D. Kardassis (eds.) 2014; 224: 229–256. DOI: 10.1007/978-3-319-09665-0_6

38. Pharmacological inhibition of the F1 -ATPase/P2Y1 pathway suppresses the effect of apolipoprotein A1 on endothelial nitric oxide synthesis and vasorelaxation / C. Cabou, P. Honorato, L. Briceño [et al.] // *Acta Physiol.* 2019; 226(3): e13268. DOI:10.1111/apha.13268

39. Poteryaeva O.N., Usynin I.F. Antidiabetic role of high density lipoproteins. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2019; 13(2): 113–21. DOI: 10.1134/S1990750819020070

40. Reciprocal multifaceted interaction between HDL (high-density lipoprotein) and myocardial infarction / A.C. Sposito, J.C. de Lima-Junior, F.A. Moura [et al.] *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(8): 1550–1564. DOI:10.1161/atvbaha.119.312880

41. Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with

isolated low high-density lipoprotein / R.J. Bisioendial, R.J. Bisioendial, G. Kees [et al.] // *Circulation.* 2003; 107(23): 2944–2948. doi:10.1161/01.cir.0000070934.69310.1a

42. Riwanto M, Rohrer L, von Eckardstein A. Dysfunctional HDL: From Structure function-relationships to biomarkers /A. von Eckardstein, D. Kardassis (eds.), *High Density Lipoproteins, Handbook of Experimental Pharmacology.* 2015; 224. DOI: 10.1007/978-3-319-09665-0_10

43. Robert J, Osto E, von Eckardstein A. The endothelium is both a target and a barrier of HDL's protective functions. *Cells.* 2021; 10(5): 1041. DOI: 10.3390/cells10051041.

44. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 222. DOI: 10.3389/fphar.2015.00222.

45. Sphingosine-1-phosphate promotes barrier-stabilizing effects in human microvascular endothelial cells via AMPK-dependent mechanisms / S. Dennhardt, K.R. Finke, A. Huwiler [et al.] // *BBA Mol Basis Dis.* 2019; 1865: 774–781. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.022

46. Structure-function relationships of HDL in diabetes and coronary heart disease / M Cardner, M Yalcinkaya, S Goetze [et al.] // *JCI Insight.* 2020; 5(1): e131491. DOI: 10.1172/jci.insight.131491

47. The apolipoprotein M/S1P Axis controls triglyceride metabolism and Brown fat activity / C. Christoffersen, C.K. Federspiel, A. Borup [et al.] // *Cell Reports.* 2018; 22:175–188. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.029

48. The apolipoprotein A-I mimetic peptide, D-4F, alleviates ox-LDL-induced oxidative stress and promotes endothelial repair through the eNOS/HO-1 pathway / D. Liu, Z. Ding, M. Wu [et al.] // *JMCC.* 2017; 105: 77–88. DOI:10.1016/j.jymcc.2017.01.017

49. Understanding myeloperoxidase-induced damage to HDL structure and function in the vessel wall: implications for HDL-based therapies / G. Marsche, J.T. Stadler, J. Kargl [et al.] // *Antioxidants.* 2022; 11: 556. DOI: 10.3390/antiox11030556

50. Tan JT, Ng MK, Bursill CA. The role of high-density lipoproteins in the regulation of angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2015; 106(2): 184–93. DOI: 10.1093/cvr/cvv104

51. The compensatory enrichment of sphingosine-1-phosphate harbored on glycated high-density lipoprotein restores endothelial protective function in type 2 diabetes mellitus / X. Tong, Lv Pu, A.V. Mathew [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13:82. DOI: 10.1186/1475-2840-13-82.

52. Type 2 diabetes is associated with loss of HDL endothelium protective functions / T. Vaisar, E. Couzens, A. Hwang [et al.] // *PLoS ONE.* 2018; 13(3): e0192616. DOI: 10.1371/journal.pone.0192616

53. Van der Vorst EPC. High-density lipoproteins and apolipoprotein A1. Vertebrate and invertebrate respiratory proteins, lipoproteins and other body fluid proteins. 2020; 399–420. DOI: 10.1007/978-3-030-41769-7_16

54. Ucmal/GRP inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification via SMAD-dependent BMP signaling / B.A. Willems, M. Furmanik, M.M.J. Caron [et al.] // *Sci Rep.* 2018; 8(1): 4961. DOI: 10.1038/s41598-018-23353-y