

УДК 616.13-004.6
<https://doi.org/10.17816/MAJ25755>

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В АТЕРОГЕНЕЗЕ: ЗАВИСИМОСТЬ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ОТ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ

Н.С. Парфенова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Парфенова Н.С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – № 1. – С. 23–36. <https://doi.org/10.17816/MAJ25755>

Поступила: 31.01.2020

Одобрена: 19.02.2020

Принята: 02.03.2020

В обзоре приведены некоторые доказательства зависимости развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов. Подробно описаны механизмы атерогенеза, процессы эндотелиального транспорта, в том числе и кавеолозависимый путь, а также гемодинамическая гипотеза развития атеросклероза. Обсуждены возможности прямого и рецептор-опосредованного транцитоза липопротеинов через эндотелиальный барьер. Рассмотрена физиологическая функция процесса аутофагии, обеспечивающего внутриклеточный транспорт липопротеинов.

Ключевые слова: эндотелий; транцитоз липопротеинов; кавеола; атерогенез.

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN ATHEROGENESIS: DEPENDENCE OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT ON THE PROPERTIES OF VESSEL ENDOTHELIUM

N.S. Parfenova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Parfenova NS. The role of endothelium in atherogenesis: dependence of atherosclerosis development on the properties of vessel endothelium. *Medical Academic Journal*. 2020;20(1):23-36. <https://doi.org/10.17816/MAJ25755>

Received: January 31, 2020

Revised: February 19, 2020

Accepted: March 3, 2020

This review discusses development of atherosclerosis as based on the evidence for its dependence on the properties of vessel endothelium. There is a detailed description of the mechanisms of atherogenesis, that were studied earlier, of the processes of endothelial transport, including caveola-dependent pathway and also the hemodynamic hypothesis of atherosclerosis development. The possibilities of the direct and receptor-mediated lipoprotein transcytosis through the endothelial barrier were discussed. A special attention was paid to the physiological function of autophagy responsible for the intracellular lipoprotein transport.

Keywords: endothelium; lipoprotein transcytosis; caveola; atherogenesis.

В настоящее время известно несколько теорий патогенеза атеросклероза, две из которых заслуживают наибольшего внимания [1, 3]. Это прежде всего «холестериновая теория» Н.Н. Аничкова [2], согласно которой основным фактором развития атеросклероза является гиперхолестеринемия, без которой, по словам автора, не может быть атеросклероза [3]. Второе место по значимости занимает «западная» теория, в соответствии с которой пусковым фактором развития атеросклероза становится травма эндотелия, а затем в зоне повреждения начинается воспалительная реакция и происходит накопление холестерина [4, 5].

Интерес к проблеме этиологии и патогенеза атеросклероза обусловлен сложностью и многогранностью этого заболевания, служащего

основной причиной смертности во всем мире. Нельзя не отметить, что в стремительном потоке все новых и новых открытий в области патогенеза атеросклероза взгляды Н.Н. Аничкова не теряют актуальности, и, как было сказано в 2002 г. крупным биохимиком Daniel Steinberg (США), «если бы истинное значение его находок было своевременно оценено, мы сэкономили бы более 30 лет в длительной борьбе за холестериную теорию атеросклероза, а сам Аничков мог бы быть удостоен Нобелевской премии» [6].

Говоря о морфогенезе атеросклеротической бляшки, Н.Н. Аничков неоднократно обращал внимание на исходные, начальные изменения в стенке сосуда, происходящие при гиперхолестеринемии. Он подробно описывал клеточ-

Список сокращений

ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХЭ — холестеринные эфиры.

ные реакции в субэндотелиальном слое, ни словом не упоминая эндотелий как таковой. Таким образом, и до настоящего времени не вполне ясны важнейшие детали процесса инфильтрации липидами стенки артерий при гиперхолестеринемии, и в частности степень участия эндотелия. Современные исследования морфогенеза атеросклеротической бляшки и патогенеза атеросклероза призваны восполнить этот пробел в инфильтрационной теории Н.Н. Аничкова, в первую очередь это относится к биохимическим исследованиям.

Н.Н. Аничков полагал, что понять морфологические особенности атеросклеротической бляшки невозможно без привлечения биохимии, и в этом смысле был всецело согласен с Р. Вирховом, создателем клеточной патологии, считавшим, что «когда микроскопическое исследование не выявляет никаких изменений в клетке, это еще не повод для окончательных выводов. Химия разъясняет сущность жизненного процесса лучше, чем анатомия. Каждому анатомическому изменению предшествует химическое».

Как ни подходить к анализу механизма развития атеросклероза в целом, нельзя не учесть, что здесь важнейшую роль играют нарушения различных этапов метаболизма липопротеинов с развитием гиперхолестеринемии; об этом легко судить, принимая во внимание биохимические особенности нормального жирового обмена. Именно в сопоставлении с нормой последствия гиперхолестеринемии становятся наиболее явными, что позволяет наметить стратегию борьбы с этим патологическим состоянием.

Метаболизм липопротеинов

Метаболизм липопротеинов изучен и в целом, и в малейших деталях. Липопротеины — это липидизированные белковые частицы, несущие гидрофобные вещества в гидрофильной среде плазмы. Основные классы липопротеинов были описаны J.L. Oncley [7] и J.W. Gofman [8] более полувека тому назад. С учетом возрастания гидратированной плотности липопротеины классифицируют на хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины низкой плотности (ЛНП) и липопротеины высокой плотности (ЛВП) [9]. Говорят также о липопротеинах промежуточной плотности, которые представляют собой «остаточные частицы» метаболизма липидов.

Поверхность липопротеиновой частицы состоит из гидрофильных или амфипатических веществ, таких как фосфолипиды и холестерин, а также аполипопротеинов, которые являют-

ся рецептор-связывающими и регуляторными белками [10]. Центральная часть частицы (ядро липопротеинов) содержит гидрофобные молекулы, такие как триглицериды (ТГ) и сложные холестериновые эфиры (ХЭ).

Липопротеины принимают участие в распределении ТГ между тканями и служат в качестве внеклеточного резервуара холестерина вместе с теми средствами, которые обеспечивают его транспорт [11]. Нарушения липидного метаболизма наблюдаются при сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении и сахарном диабете. Гиперхолестеринемия связана с накоплением холестеринсодержащих частиц липопротеинов в интима и является одной из предпосылок развития атеросклероза [12]. Ниже рассмотрены пути транспортировки различных видов липопротеинов в организме с участием эндотелия.

Транспорт липопротеинов

Функцию переноса ТГ в ткани разделяют между собой хиломикроны и ЛОНП, которые могут быть как экзо-, так и эндогенного происхождения. Триглицериды встраиваются в хиломикроны в энтероцитах и секретируются в лимфу (рис. 1). Новообразованные хиломикроны содержат аполипопротеины В48, АIV, AV, а позже они приобретают аполипопротеины AI, AII, CI, CII, CIII и, наконец, аполипопротеин E. Попадая в ткани, ТГ хиломикронов разрушаются липопротеинлипазой до жирных кислот и утилизируются, а их остатки, связавшись со специфическими рецепторами LRP и LDL, усваиваются в печени [11].

В отличие от экзогенных ТГ, абсорбированных из кишечника, эндогенные ТГ секретируются печенью в виде ЛОНП и содержат аполипопротеин В100 (рис. 2). Впоследствии они приобретают еще и аполипопротеины AI, AII, AIV, CI, CII, CIII и E. По аналогии с хиломикронами триглицериды ЛОНП частично разрушаются в тканях до жирных кислот липопротеинлипазой и превращаются в остаточные частицы ЛОНП [13]. Последние усваиваются в печени, связываясь с рецептором LDL. Следует отметить, что в процессе метаболизма богатые триглицеридами ЛОНП теряют некоторое их количество в обмен на сложные ХЭ от ЛВП [14].

Казалось бы, что переработка печенью остатков ЛОНП может завершить их метаболизм в организме, если бы не то, что утилизация остатков ЛОНП происходит с их «дорасщеплением» печеночной липазой. При этом молекулы ЛОНП немного уменьшаются в размерах, полностью лишаясь апо-С и апо-Е

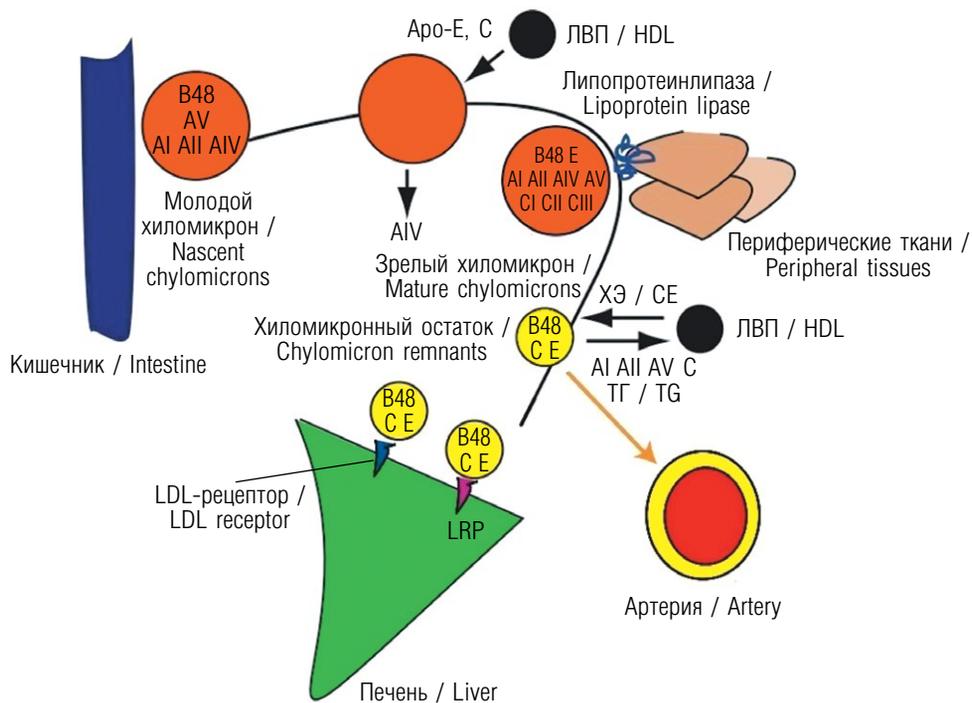


Рис. 1. Метаболизм хиломикронов: ЛВП — липопротеины высокой плотности; ХЭ — холестеринные эстеры; AI, II, IV, V, CI, II, III, E, B-48 — аполипопротеины; ТГ — триглицериды; LDL-рецептор — рецептор липопротеинов низкой плотности; LRP — липопротеиновый рецептор [11]

Fig. 1. Chylomicron metabolism. Chylomicrons transport triglycerides from the intestine to the peripheral tissues: HDL — high density lipoprotein; CE — cholesteryl esters; AI, II, IV, V, CI, II, III, E, B-48 — apolipoproteins; TG — triglycerides; LDL receptor — low density lipoprotein receptor; LRP — low density lipoprotein receptor-related protein [11]

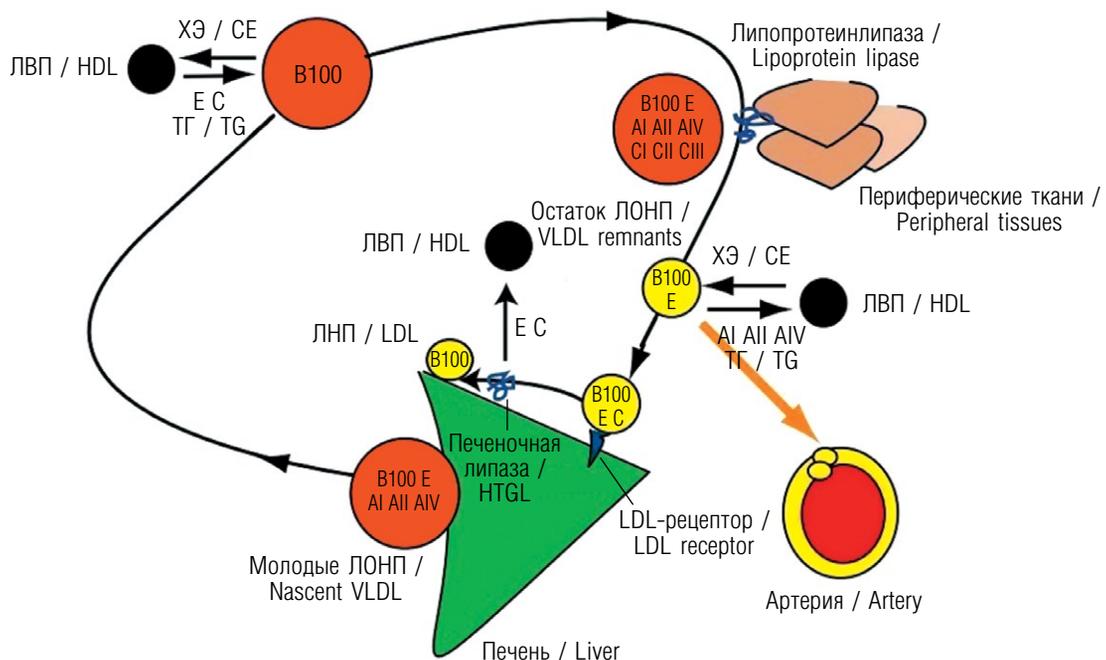


Рис. 2. Метаболизм липопротеинов очень низкой плотности: ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХЭ — холестероловые эфиры; AI, II, IV, E, CI, II, III, B100 — аполипопротеины; LDL-рецептор — рецептор липопротеинов низкой плотности [11]

Fig. 2. Very low density lipoprotein metabolism: HDL — high density lipoprotein; LDL — low density lipoprotein; VLDL — very low density lipoprotein; TG — triglycerides; CE — cholesteryl esters; AI, II, IV, E, CI, II, III, B100 — apolipoproteins; HTGL — hepatic triglyceride lipase; LDL receptor — low density lipoprotein receptor [11]

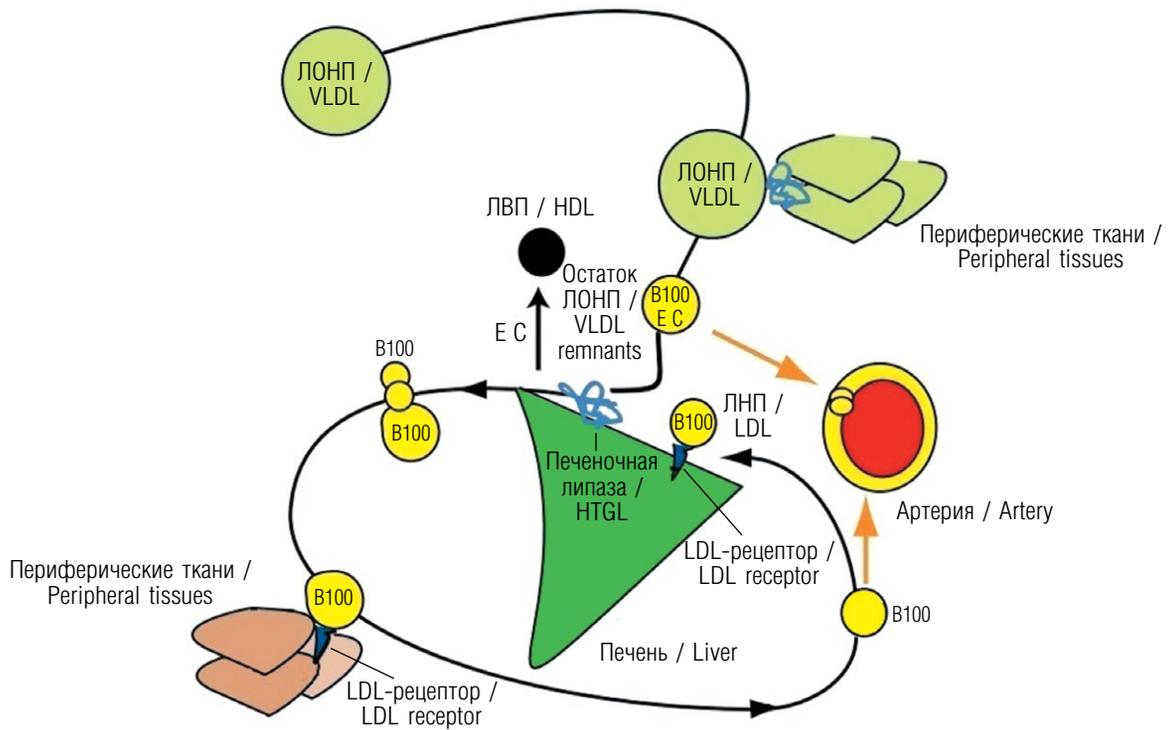


Рис. 3. Метаболизм липопротеинов низкой плотности: ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; E, C, B100 — аполипопротеины; LDL-рецептор — рецептор липопротеинов низкой плотности [11]

Fig. 3. Low density lipoprotein metabolism: HDL — high density lipoprotein; LDL — low density lipoprotein; VLDL — very low density lipoprotein; E, C, B100 — apolipoproteins; HTGL — hepatic triglyceride lipase; LDL receptor — low density lipoprotein receptor [11]

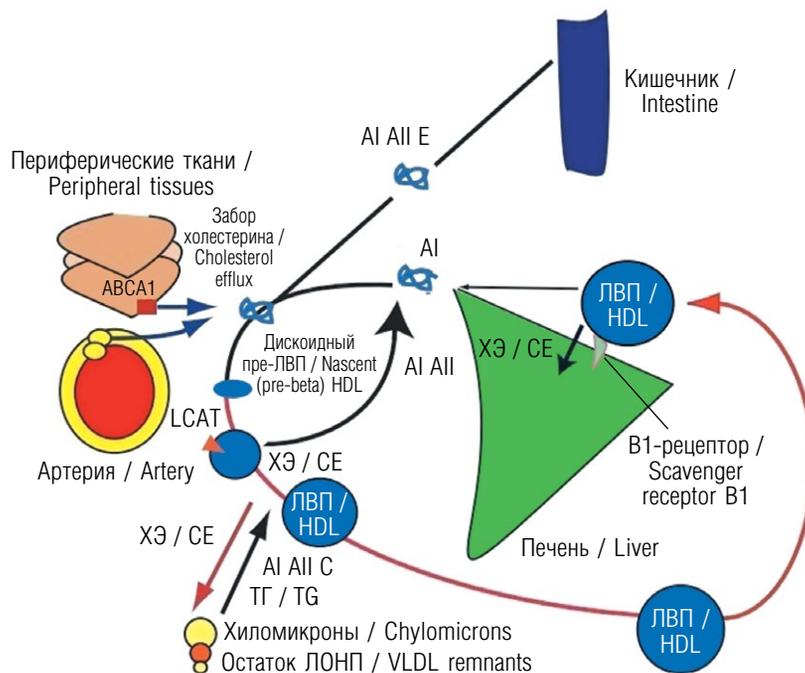


Рис. 4. Метаболизм липопротеинов высокой плотности: ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; AI, AII, E, C — аполипопротеины; ХЭ — холестеринные эфиры; ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер А1; LCAT — лецитинхолестеринацил-трансфераза [11]

Fig. 4. High density lipoprotein metabolism: HDL — high density lipoprotein; VLDL — very low density lipoprotein; TG — triglycerides; AI, AII, E, C — apolipoproteins; CE — cholesteryl esters; ABCA1 — ATP-binding cassette transporter A1; LCAT — lecithin cholesteryl-ester transferase [11]

(которые переносятся на ЛВП) и превращаются в ЛНП [15].

Дальнейший метаболизм ЛНП показан на рис. 3. Аполипопротеин В-100, составляющий основу ЛНП, контролирует их утилизацию через связывание с LDL-рецептором. Липопротеины низкой плотности служат основным депо внеклеточного холестерина. При снижении концентрации холестерина в клетке повышается экспрессия рецептора LDL, что увеличивает поглощение холестерина [15].

Липопротеины высокой плотности образуются из аполипопротеина А (рис. 4), который секретируется как печенью, так и кишечником с формированием пре-ЛВП — особых частиц дискоидной формы. Они захватывают холестерин посредством мембранного АТФ-связывающего транспортера А1 (ABCA1), который контролирует отток свободного холестерина из клеток. Холестерин с помощью лецитинхолестеринацилтрансферазы превращается в ХЭ, которые перемещаются с поверхности ЛВП внутрь, в ядро, освобождая место для захвата нового свободного холестерина. По мере накопления ХЭ дискоидный ЛВП превращается в сферический. Затем ЛВП обмениваются сложными ХЭ с частицами, богатыми ТГ, а в конце этого цикла ЛВП поглощаются печенью через рецептор В1 вместе с остатками ХЭ.

Метаболизм ЛВП — основной путь удаления избытка холестерина из тканей для по-

следующей переработки в печени [16]. Однако ЛВП выполняют и другую функцию — они удаляют холестерин из печени и перемещают его в ЛОНП и остаточные частицы ЛОНП [17]. Все это свидетельствует, что ЛВП, как и ЛНП, способствуют поддержанию внеклеточного пула холестерина.

Эндотелиальный транцитоз

Транспорт липопротеинов через клеточную мембрану контролируется эндотелиальными клетками посредством транцитоза [35, 36]. Эти клетки выстилают тонким слоем просвет артерий и вен, стенки которых состоят из гладкомышечных клеток и соединительной ткани. Как показано N. Rahimi [33], эндотелиоциты формируют своеобразный барьер, состоящий из специализированных межклеточных контактов. Последние регулируют свободное перемещение молекул из кровотока между эндотелиоцитами в периваскулярное пространство [33]. Эндотелиальный барьер проницаем для воды и молекул диаметром менее 6 нм, но почти непроницаем для макромолекул [34].

Процесс транцитоза включает в себя три фазы: фазу эндоцитоза макромолекул из окружающей клетки внешней среды, фазу их транспортировки через цитоплазму и фазу выделения, получившую название экзоцитоза [37].

В зависимости от «дорожной карты» транцитоза (рис. 5), то есть маршрута, по которому

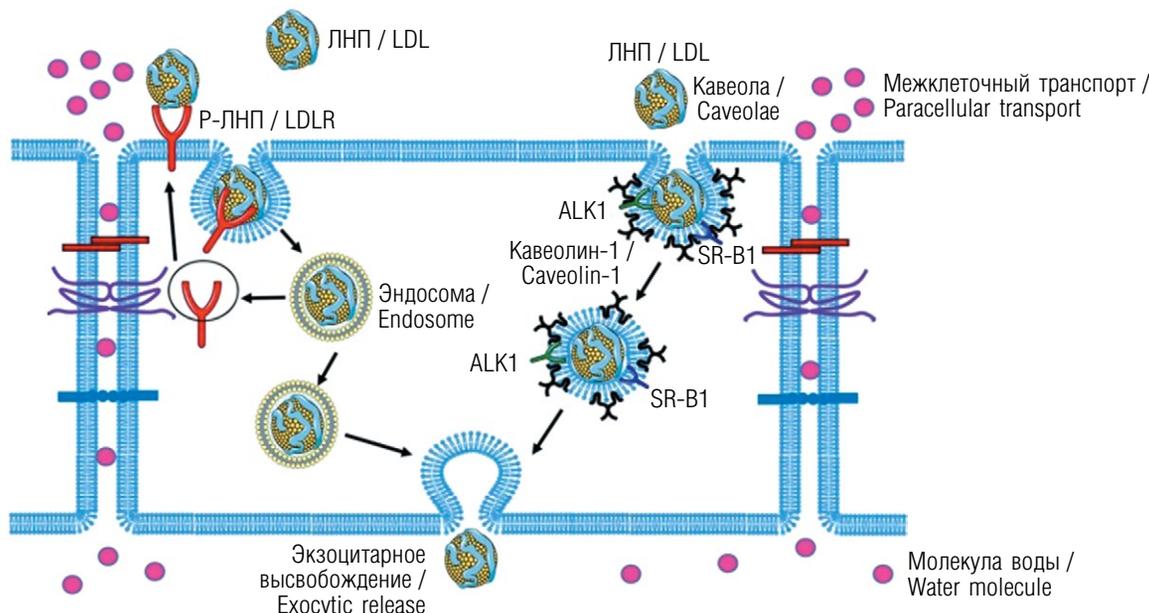


Рис. 5. Транспорт липопротеинов низкой плотности через эндотелий: ЛНП — липопротеины низкой плотности; P-ЛНП — рецептор липопротеинов низкой плотности; ALK1 — активин-рецептороподобная киназа; SR-B1 — сквенджер «мусорщик» рецептор B1 [32]

Fig. 5. Low density lipoprotein transport through the endothelium: LDL — low density lipoprotein; LDLR — LDL receptor; ALK1 — activin receptor-like kinase; SR-B1 — scavenger receptor B1 [32]

липопротеины и другие макромолекулы транспортируются через клетку, трансцитоз может быть прямым или опосредованным.

Так, при прямом трансцитозе осуществляется непосредственный перенос молекул с внешней стороны клеточной мембраны на ее внутреннюю сторону без образования особой структуры типа промежуточной эндосомы [38]. Наиболее распространенным маршрутом прямого трансцитоза в эндотелии является так называемый кавеолоопосредованный путь, изученный в последние годы и описанный ниже.

В случае рецептор-опосредованного пути различные молекулы, связавшиеся со своим рецептором на поверхности клетки и путем эндоцитоза встроившиеся в эндосому, перемещаются к противоположной стороне клеточной мембраны, где и выделяются путем экзоцитоза [38]. Иными словами, непрямой трансцитоз — рецептор-специфичный процесс, реализуемый посредством взаимодействия транспортируемых молекул с рецепторами на поверхности клетки.

Кавеолы и эндотелиальный трансцитоз

В процессе эндотелиального трансцитоза липопротеины принимают активное участие кавеолы. Это колбообразные инвагинации плазматической мембраны клеток диаметром 60–80 нм (рис. 6), которые с момента их открытия в середине прошлого века не перестают удивлять исследователей [18, 19]. Кавеолы могут существовать в виде одиночных впячиваний или же образовывать скопления таковых [28]. Эти инвагинации образуются в результате полимеризации мембранных белков рецептор-независимого эндоцитоза (белки-кавеолы) и содержат множество липидных компонентов, включая холестерин и сфинголипиды. У позвоночных животных существует

три типа кавеолов со сходной структурой: кавеолы-1, -2 и -3.

В ранних исследованиях главными функциями кавеол считали участие в процессах эндоцитоза, трансцитоза и внутриклеточной сигнальной трансдукции, что было неоднократно подтверждено [20–22, 29, 32]. Проведены работы и по изучению экспериментального дефицита кавеол [30, 31].

Помимо этого известно, что кавеолы используются разными патогенами как в качестве прямых ворот для проникновения в клетку путем эндоцитоза [23], так и для облегчения проникновения частиц диаметром больше 80 нм [24].

Было доказано, что нарушение функции кавеол связано с некоторыми заболеваниями. Так, мутации в генах, кодирующих синтез структурных белков-кавеолов, были обнаружены при раке молочной железы и различных формах миодистрофий [25–27].

Тем не менее, несмотря на широкий спектр внутриклеточных процессов с вовлечением кавеол, одним из наиболее важных из них представляется участие кавеол в эндотелиальном трансцитозе липопротеинов, нарушения которого ведут к развитию атеросклероза, что было продемонстрировано в одной из последних работ С.М. Ramírez et al. [39]. Основным выводом этого исследования заключается в том, что делеция Cav1 подавляет развитие атеросклероза в эксперименте на мышах. По мнению этих авторов, процесс происходит за счет уменьшения трансцитоза ЛНП и иммунного воспаления интимы сосудов, но не за счет увеличения продукции NO, как это представлялось ранее [84, 85].

Результаты интенсивного изучения кавеоларной теории атерогенеза обогащают существующие представления о механизмах этого процесса, но не отменяют значения других факторов, из которых важнейшим является гемодинамический.

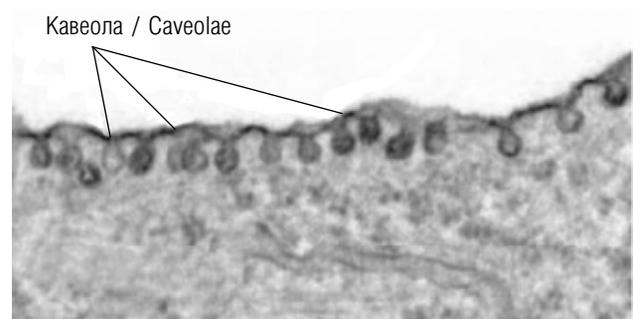
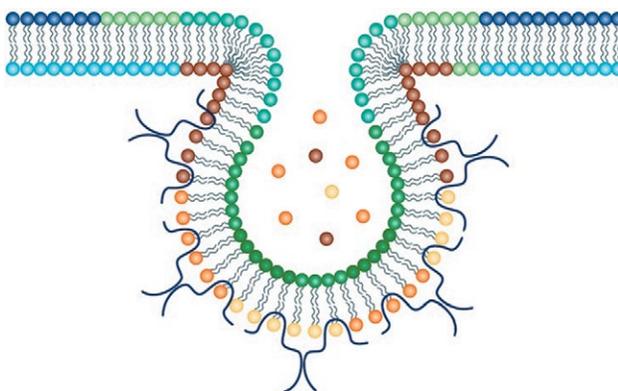


Рис. 6. Кавеола: схема (слева) и электронограмма (справа) [28]

Fig. 6. Caveola: schematic (left) and electron micrograph (right) [28]

Почему бляшки ложатся не диффузно по всей артерии, а очагово? Гемодинамический фактор атеросклероза

Гемодинамическому фактору в морфогенезе атеросклероза не всегда уделяли должного внимания, но работы в этом направлении проводят достаточно давно. Утолщение интимы, лишенное признаков атеросклероза или других болезненных процессов, было описано в аорте человека в 1883 году R. Thoma [42], который предположил, что оно является универсальным признаком в развитии артерий человека. В начале 1920-х годов одна из многолетних сотрудниц Н.Н. Аничкова — К.Г. Волкова обнаружила такое утолщение интимы в коронарных артериях новорожденных, детей и взрослых, а также у некоторых видов животных [43, 44].

В 1992 г. Н.С. Stary [45] опубликовал серию работ, в которых по данным 1286 аутопсий было представлено развитие атеросклеротических изменений в артериях людей различного возраста. Одна из целей этой работы состояла в том, чтобы найти наиболее ранние изменения толщины стенки строго определенных мест коронарных артерий и аорты у детей с последующим исследованием этих же зон во взрослой популяции. Н.С. Stary предположил, что существует тесная связь между ранним утолщением интимы и последующим развитием атеросклероза в том же месте, а зоны утолщения являются физиологической адаптацией артерии к локальному изменению напряжения сдвига [46].

Напряжение сдвига (shear stress) — это сила, действующая на верхний слой ламинарно текущей жидкости и вызывающая смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении действующей силы. Эндотелий рассматривают как пласт ламинарного потока, неспособный к движению вместе с кровью, но деформирующийся в ответ на воздействие. Клетки эндотелия приобретают эллипсоидную форму и вытягиваются в направлении движения крови; внутри эндотелиоцитов изменяется ориентация органелл [48, 55, 72]. При деформации эндотелиальной мембраны активируются ионные каналы, изменяется гликокаликс и белки цитоскелета, а также возбуждаются тирозинкиназные механорецепторы на поверхности клеток [62]. При этом запускаются системы внутриклеточных мессенджеров и синтез биологически активных веществ, оказывающих широкий спектр местных и системных регуляторных воздействий.

Характер ответа эндотелия зависит от величины, направления и постоянства напряжения сдвига как вектора. Крупные артерии характе-

ризуются высоким напряжением сдвига в пределах 10–30 дин/см² [65, 71].

Наиболее изучен эндотелиальный ответ на напряжение сдвига в экспериментальных исследованиях культуры клеток внутренней оболочки пупочной вены, коронарной и сонной артерий человека и родственных животных. При этом выяснено, как влияют физические факторы и дисфункция эндотелия на развитие атеросклеротических изменений. В отношении жизнеспособности эндотелия было показано, что как нормальные (физиологические), так и повышенные значения напряжения сдвига способны тормозить апоптоз клеток [50, 56] и ускорять закрытие дефекта внутренней оболочки сосуда [47, 72]. Последнее происходит преимущественно за счет изменения формы и миграции клеток, в то время как митогенная активность эндотелия под действием напряжения сдвига подавляется вплоть до полного торможения при значениях 90 дин/см² при постоянном кровотоке и 13 дин/см² — при пульсирующем [60]. Таким образом, физиологические значения напряжения сдвига позволяют поддерживать целостность интимы, будучи не фактором роста, а лишь фактором «выживания» эндотелия [71].

Еще одним ангиопротективным механизмом является подверженный регуляторному воздействию напряжения сдвига синтез эндотелием веществ, оказывающих дезагрегантный и антикоагулянтный эффекты. Среди них наиболее изучен синтез эндотелий-релаксирующего фактора (монооксида азота, NO) и простагландина I₂ (простациклина).

Монооксид азота обладает антипролиферативными и сосудорасширяющими свойствами [52], а также тормозит агрегацию тромбоцитов [67] и уменьшает миграцию лейкоцитов [58]. Усиленный синтез NO в ответ на увеличение напряжения сдвига рассматривают как механизм тромборезистентности. В экспериментальных исследованиях показано, что напряжение сдвига способно стимулировать синтез NO эндотелиоцитами [68, 63], при этом клеточный ответ может носить двухфазный характер [59]. На первом этапе происходит быстрый выброс NO, не зависящий от величины напряжения сдвига, а некоторое время спустя начинается второй, более длительный этап синтетической активности, интенсивность которой зависит от величины физического воздействия.

Простагландин I₂ — продукт метаболизма арахидоновой кислоты, синтезируемый главным образом эндотелиоцитами. Он обладает мощным антитромботическим, антикоагуляционным, антиадгезивным эффектом, сти-

мулирует фибринолиз, а также способствует вазодилатации и активирует коллатеральный кровоток. По данным ряда экспериментов, при привычном для артериального русла уровне напряжения сдвига $10\text{--}24$ дин/см² возможно повышение синтеза простаглицина в культуре эндотелиальных клеток [51, 53, 64]. При этом количество медиатора увеличивается по аналогии с NO в две фазы — раннее высвобождение в течение первых двух минут стимуляции [53] и последующее повышение синтеза за счет активации арахидонового каскада и повышенной экспрессии гена циклооксигеназы [64, 70].

Среди других механизмов тромборезистентности на фоне физиологических значений напряжения сдвига ($13\text{--}25$ дин/см²) наблюдали усиление синтеза эндотелиоцитами естественных антикоагулянтов и активаторов фибринолиза — ингибитора пути тканевого фактора, тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена — и уменьшение выделения прокоагуляционных агентов — тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена-1 [49, 54, 57, 61, 69].

Таким образом, интенсивность реакции эндотелия повышалась с ростом напряжения сдвига. Отмечены и качественные особенности, то есть связь реакции эндотелия с характером физического воздействия, а именно превосходство пульсирующего режима (аналогично крупным артериальным сосудам) над постоянным в силе эндотелиальным ответом [51, 63]. Вместе с тем турбулентный кровоток вследствие быстрого изменения направления и относительно невысокой величины напряжения сдвига не приводит к ангиопротективному ответу эндотелия, а, наоборот, потенцирует клеточную пролиферацию, апоптоз, продукцию факторов коагуляции, агрегации и вазоконстрикции с развитием патологических изменений в сосудистой стенке [55, 63, 66, 70].

Итак, умеренное повышение напряжения сдвига может приводить к ангиопротективному ответу эндотелия. Одной из причин приспособительного утолщения интимы можно считать ее реакцию в ответ на уменьшение напряжения сдвига сосудистой стенки в какой-то области. Адаптивное утолщение вызывает уменьшение диаметра просвета сосуда и возрастание скорости кровотока на этом участке с восстановлением напряжения сдвига до базовых значений. Другой причиной приспособительного утолщения интимы является реакция эндотелия на увеличенное напряжение растяжения сосуда, где интима утолщается, чтобы укрепить стенки артерии и, как следствие, поддержать нормальные значения напряжения растяжения.

Для описания характера утолщений используют два термина — «эксцентричное» и «диффузное» (без четкого их разделения). Эксцентричное утолщение представляет собой локальное увеличение толщины интимы, расположенное в местах разветвления артерии, занимает примерно половину окружности материнского и дочернего сосудов и продолжается на небольшое расстояние по длине бифуркации. Диффузное утолщение, напротив, распространяется по всей окружности и явно не связано с геометрической конфигурацией артерий.

Связь между адаптивным утолщением интимы и атеросклерозом

По мнению Н.С. Stary [45], развивавшего концепцию R. Thoma [42], существует определенная взаимосвязь между адаптивным утолщением интимы и атеросклерозом. Все дело в том, что при избыточном количестве липопротеинов в плазме они проявляют тенденцию накапливаться прежде всего в той области интимы, которая подверглась адаптивному утолщению. Именно поэтому к этим зонам применим термин «склонные к прогрессированию». Гемодинамические силы вызывают утолщение независимо от того, присутствуют ли высокие концентрации атерогенных липопротеинов или нет. Однако совмещение зон раннего утолщения интимы с более или менее выраженным накоплением липидов подтверждает мнение, что адаптивное утолщение составляет часть атеросклеротического процесса. Идеи Н.С. Stary о роли напряжения сосудистого сдвига в патогенезе атеросклероза получили продолжение в исследовании группы авторов под руководством С. Cheng [73]. Они опубликовали работу, цель которой заключалась в проверке *in vivo* гипотезы, что снижение напряжения сдвига влияет на избыточное накопление липидов в этом месте сосуда. Были изучены также параметры кровотока в сонных артериях мышей после установки на внешней стороне этих артерий небольших муфт, конически суживавших просвет сосуда; контрольными являлись артерии без муфт (рис. 7).

Иными словами, С. Cheng et al. удалось смоделировать такой тип кровотока, при котором в сонных артериях мышей возникали зоны повышенных, пониженных и вихревых напряжений сдвига. Были получены убедительные морфометрические данные, что атеросклеротические поражения неизменно развивались именно в регионах с пониженным или вихревым напряжением сдвига, тогда как в областях повышенного напряжения они отсутствовали (рис. 8).

Рис. 7. Схематичное изображение модели напряжения сдвига, полученной при помощи манжеты. *Справа:* прямой сегмент сонной артерии мыши (без манжеты), имеющий ламинарный кровоток (обозначен параллельными стрелками). На основе доплерографии среднее напряжение сосудистого сдвига было рассчитано как 15 Н/м^2 . *Слева:* сонная артерия мыши, имеющая форму конуса из-за подсоединенной наружной манжеты. До сужения давление сосудистого сдвига относительно низкое (по сравнению с контрольным сосудом) — 10 Н/м^2 и вызвано ограничивающим кровоток стенозом артерии. Внутри стенотической части напряжение сдвига увеличивается от относительно низкого (10 Н/м^2) до относительно высокого (25 Н/м^2). На выходе регистрируется вихревое напряжение сдвига со средним диапазоном (14 Н/м^2) [73]

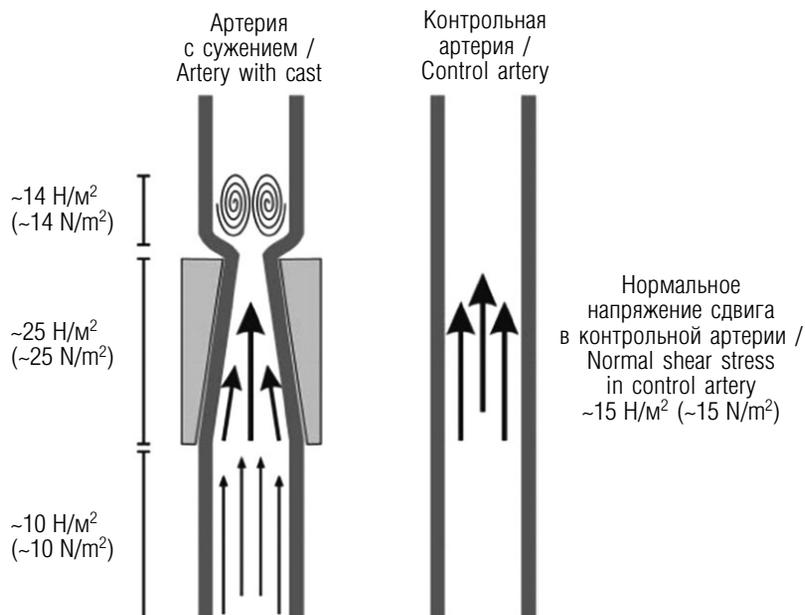


Fig. 7. Schematic representation of the shear stress patterns induced by the cast. On the right, straight segment of a mouse carotid artery without a cast, which has laminar blood flow (indicated by parallel arrows). Based on Doppler measurements, the average shear stress has been calculated as 15 N/m^2 . On the left, mouse carotid artery with the conical cast. Upstream from the cast, shear stress is relatively low (compared with the shear stress in the control vessel), 10 N/m^2 , caused by the flow-limiting stenosis induced by the cast. Within the cast, shear stress increases from relatively low (10 N/m^2) to relatively high (25 N/m^2) because of the tapered shape of the cast. Downstream from the cast, shear stress is oscillatory ($\sim 14 \text{ N/m}^2$) [73]

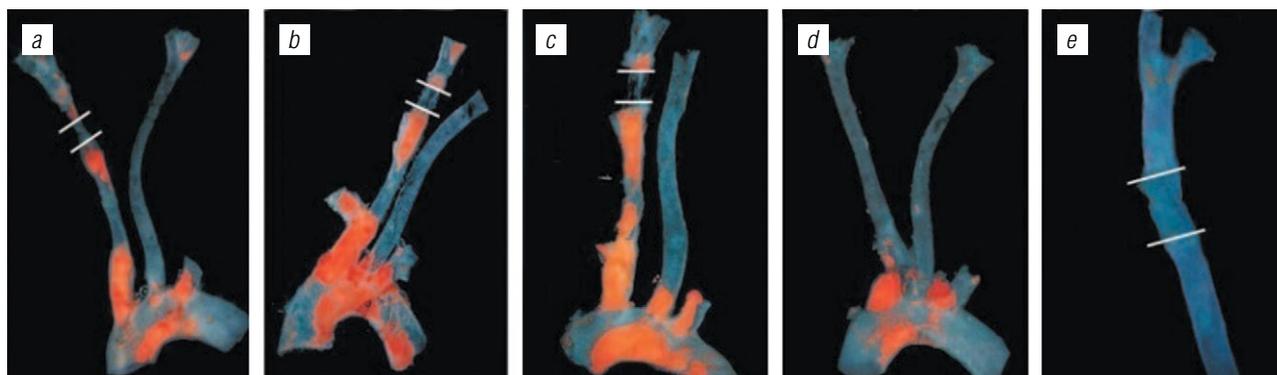


Рис. 8. Зоны пониженного и вихревого напряжения сосудистого сдвига, способствующие развитию атеросклероза у мышей, получавших атерогенную западную диету [73]. Дугу аорты и каротидную артерию окрашивали при помощи судана красного для выявления атеросклеротических поражений. Белые линии показывают место фиксации манжеты. Проксимальнее от нее находится область пониженного напряжения сосудистого сдвига, дистальнее — вихревая зона. Манжету устанавливали животным после двухнедельного нахождения на атерогенной диете. Затем последовательно выводили мышей из эксперимента на 6-й (a), 9-й (b) и 12-й (c–e) неделе. При исследовании сонных артерий у контрольной группы (d) или мышей с нестенозирующей манжетой (e) не было обнаружено признаков атеросклероза. Каждая экспериментальная группа мышей состояла из 6–8 особей

Fig. 8. Lowered shear stress and vortices with oscillatory shear stress induce atherosclerosis in mice fed on atherogenic Western diet [73]. Aortic arches and carotid arteries were stained with Oil red O for atherosclerotic lesions. White lines demarcate the position of the cast. Upstream from the cast is the lowered shear stress region, and downstream from the cast is the oscillatory shear stress region. Animals were instrumented with a cast 2 weeks after starting the diet. Next animals were humanely killed after 6 (a), 9 (b), or 12 (c–e) weeks of cast placement. No lesions were detected in the carotid arteries of either sham-operated mice (d) or animals instrumented with a nonconstrictive cast (e). Each of experimental mice groups consists of 6 to 8 animals

Помимо повышенного накопления липидов в вышеописанных областях ($15,8 \pm 0,9$ против $10,2 \pm 0,5$ %), было также выявлено, что в зонах пониженного напряжения сдвига комплексы интима – медиа были заметно толще контрольных ($1,38 \pm 0,68$ против $0,22 \pm 0,04$ %), содержали меньше гладкомышечных клеток ($1,9 \pm 1,6$ против $26,3 \pm 9,7$ %) и коллагена ($15,3 \pm 1,0$ против $22,2 \pm 1,0$ %).

Дальнейший научный поиск причинно-следственных связей между напряжением сосудистого сдвига и развитием атеросклероза связан с активным изучением аутофагии, играющей важную роль в поддержании клеточного гомеостаза [75, 76]. Аутофагию можно рассматривать как процесс внутриклеточного транспорта, посредством которого различные компоненты, включая растворимые белки и белковые агрегаты, углеводы, липиды, мембраны, компоненты цитоскелета и органеллы, доставляются в лизосомы и разрушаются там гидролазами. При этом продуцируются метаболиты, которые могут быть переработаны для использования в новых биосинтетических реакциях или же перенаправлены на метаболические пути, генерирующие АТФ [74]. Роль аутофагии в поддержании цитоплазматического гомеостаза здоровых и больных клеток активно исследуется, но до сих пор относительно мало известно о механизмах аутофагии в стенке сосудов в целом и в эндотелиоцитах в частности [77–79]. Тем не менее опубликованы работы, экспериментально доказывающие, что нарушения аутофагии в эндотелиальной выстилке интимы способствуют возникновению атеросклеротических изменений [80].

Причины этого до конца не выяснены, поэтому необходимы дальнейшие более подробные исследования. Однако в экспериментах S.K. Park et al. [81] доказали, что увеличение сосудистого сдвига влияет на активацию аутофагии и продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках. Учитывая несколько важнейших функций оксида азота в эндотелии, таких как вазодилатация [82], снижение адгезии к эндотелию лейкоцитов [58], снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [83], можно предположить, что наличие физиологического сосудистого сдвига обеспечивает правильность процессов аутофагии в эндотелиальной клетке, тем самым благотворно влияя на синтез эндотелием оксида азота с его антиатерогенным эффектом.

Найдет ли эта теория подтверждение, пока неизвестно. Тем не менее дальнейшие исследования молекулярных механизмов возникновения и развития атеросклероза неизбежно

приведут к появлению новых лечебных тактик борьбы с этим широко распространенным и тяжелым заболеванием.

Заключение

Есть все основания полагать, что биохимические данные, полученные в последние годы, восполняют пробел в инфльтрационной теории Н.Н. Аничкова, касающейся патогенеза атеросклероза. Субэндотелиальное накопление проатерогенных липопротеинов, в том числе ЛНП, представляет собой ключевой момент в начальном этапе развития атеросклероза [40]. Транспорт атерогенных частиц через эндотелий происходит посредством транцитоза, который включает в себя эндоцитоз, перенос субстанции через цитоплазму и ее экзоцитарное высвобождение. Существует также и антиатерогенный путь, когда холестерин из субэндотелиального пространства в системный кровоток попадает путем ЛВП-опосредованного обратного транспорта [40].

Данные литературы последних лет свидетельствуют, что фаза эндоцитоза при транцитозе липопротеинов изучена относительно хорошо, чего нельзя сказать о других его фазах, особенно о регуляции внутриклеточного движения транспортируемых веществ и экзоцитоза. Предстоит найти ответ на вопрос о возможном изменении состава липопротеинов в процессе эндотелиального переноса. Транцитоз ЛВП, в отличие от ЛНП, гораздо менее изучен. Например, предстоит выяснить, как, исходя из двойной роли SR-B1 во внутриклеточном переносе и ЛНП, и ЛВП, сбалансировать эти различные пути для предотвращения атерогенеза.

Несмотря на многие трудности, стоящие перед исследователями, уже сегодня разработаны и применяются в медицине лекарственные носители, нацеленные на кавеолозависимый путь эндотелиального транцитоза [41].

К сожалению, исследования проникновения липопротеинов через интиму ограничены невозможностью прямого наблюдения или контроля этого процесса *in vivo*. Тем не менее ряд современных технологий, используемых при анализе *in vitro*, а также дальнейшее развитие методов микроскопии сверхвысокого разрешения и визуализации живых клеток будут, несомненно, способствовать ускорению изучения молекулярной регуляции и механизмов клеточного транспорта липопротеинов.

Более глубокое понимание механизмов и закономерностей, обеспечивающих транспорт липопротеинов через эндотелиоциты, может

помочь в разработке препаратов таргетной терапии. Иначе говоря, появится возможность лечить атеросклероз на его начальных этапах и тем самым предотвратить его прогрессирование с развитием хорошо известных тяжелых осложнений.

Литература

1. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 24–39. [Aimagambetova AO. Atherogenesis and inflammation. *Nauka I zdavookhranenie*. 2016;(1):24-39. (In Russ.)]
2. Anichkov N, Chalатов S. Über experimentelle Cholesterinsteatose: Ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozessen. *Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat*. 1913;24:21-29.
3. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 15. – № 2. – С. 92–96. [Likhoded VG, Bondarenko VM, Gintzburg AL. Exogenous and endogenous factors in atherosclerosis pathogenesis. Receptor theory of atherogenesis. *Russian journal of cardiology*. 2010;15(2):92-96. (In Russ.)]
4. Adler I. Studies in experimental atherosclerosis: a preliminary report. *J Exp Med*. 1914;20(2):93-107. <https://doi.org/10.1084/jem.20.2.93>.
5. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973;180(4093):1332-1339. <https://doi.org/10.1126/science.180.4093.1332>.
6. Лазебник Л.Б. К 125-летию со дня рождения Н.Н. Аничкова // Клиническая геронтология. – 2011. – Т. 17. – № 1–2. – С. 81–83. [Lazebnik LB. The 125-jubilee of N.N. Anichkov's birth. *Klinicheskaja gerontologija*. 2011;17(1-2):81-83. (In Russ.)]
7. Oncley JL. Lipoproteins of human plasma. *Harvey Lect*. 1954-1955;50:71-91.
8. Gofman JW, Jones HB, Lindgren FT, et al. Blood lipids and human atherosclerosis. *Circulation*. 1950;2(2):161-178. <https://doi.org/10.1161/01.cir.2.2.161>.
9. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003;362(9385):717-731. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14234-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14234-1).
10. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34-47. <https://doi.org/10.1126/science.3513311>.
11. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 6):498-515. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011111>.
12. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832-1844. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890>.
13. Cohn JS, Marcoux C, Davignon J. Detection, quantification, and characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2474-2486. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.10.2474>.
14. Mann CJ, Yen FT, Grant AM, Bihain BE. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1991;88(6):2059-2066. <https://doi.org/10.1172/JCI115535>.
15. Havel RJ. The formation of LDL: mechanisms and regulation. *J Lipid Res*. 1984;25(13):1570-1576.
16. Florentin M, Liberopoulos EN, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Multiple actions of high-density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(4):370-378. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283043806>.
17. Bruckert E, Hansel B. HDL-c is a powerful lipid predictor of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract*. 2007;61(11):1905-1913. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01509.x>.
18. Parton RG, Tillu VA, Collins BM. Caveolae. *Curr Biol*. 2018;28(8):R402-R405. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.11.075>.
19. Lamaze C, Tardif N, Dewulf M, et al. The caveolae dress code: structure and signaling. *Curr Opin Cell Biol*. 2017;47:117-125. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.02.014>.
20. Lisanti MP, Tang Z, Scherer PE, et al. Caveolae, transmembrane signalling and cellular transformation. *Mol Membr Biol*. 1995;12(1):121-124. <https://doi.org/10.3109/09687689509038506>.
21. Kurzchalia TV, Partan RG. Membrane microdomains and caveolae. *Curr Opin Cell Biol*. 1999;11(4):424-431. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(99\)80061-1](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(99)80061-1).
22. Williams TM, Lisanti MP. Caveolin-1 in oncogenic transformation, cancer, and metastasis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(3):C494-506. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00458.2004>.
23. Pelkmans L, Kartenbeck J, Helenius A. Caveolar endocytosis of simian virus 40 reveals a new two-step vesicular-transport pathway to the ER. *Nat Cell Biol*. 2001;3(5):473-483. <https://doi.org/10.1038/35074539>.
24. Shin JS, Gao Z, Abraham SN. Involvement of cellular caveolae in bacterial entry into mast cells. *Science*. 2000;289(5480):785-788. <https://doi.org/10.1126/science.289.5480.785>.
25. Hayashi K, Matsuda S, Machida K, et al. Invasion activating caveolin-1 mutation in human scirrhous breast cancers. *Cancer Res*. 2001;61(6):2361-2364.

26. Williams TM, Cheung MW, Park DS, et al. Loss of caveolin-1 gene expression accelerates the development of dysplastic mammary lesions in tumor-prone transgenic mice. *Mol Biol Cell*. 2003;14(3):1027-1042. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-08-0503>.
27. Woodman SE, Sotgia F, Galbiati F, et al. Caveolinopathies: mutations in caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle diseases. *Neurology*. 2004;62(4):538-543. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.4.538>.
28. Parton RG, Simons K. The multiple faces of caveolae. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):185-194. <https://doi.org/10.1038/nrm2122>.
29. Fra AM, Williamson E, Simons K, Parton RG. *De novo* formation of caveolae in lymphocytes by expression of VIP21-caveolin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(19):8655-8659. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.19.8655>.
30. Drab M, Verkade P, Elger M, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice. *Science*. 2001;293(5539):2449-2452. <https://doi.org/10.1126/science.1062688>.
31. Galbiati F, Engelman JA, Volonte D, et al. Caveolin-3 null mice show a loss of caveolae, changes in the microdomain distribution of the dystrophin-glycoprotein complex, and t-tubule abnormalities. *J Biol Chem*. 2001;276(24):21425-21433. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100828200>.
32. Zhang X, Sessa WC, Fernandez-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:130. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00130>.
33. Rahimi N. Defenders and challengers of endothelial barrier function. *Front Immunol*. 2017;8:1847. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01847>.
34. J MS, Graindorge A, Soldati-Favre D. New insights into parasite rhomboid proteases. *Mol Biochem Parasitol*. 2012;182(1-2):27-36. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2011.11.010>.
35. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*. 2006;86(1):279-367. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2005>.
36. Minshall RD, Malik AB. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability. *Handb Exp Pharmacol*. 2006(176 Pt 1):107-144. https://doi.org/10.1007/3-540-32967-6_4.
37. Fung KYY, Fairn GD, Lee WL. Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: Challenges and opportunities. *Traffic*. 2018;19(1):5-18. <https://doi.org/10.1111/tra.12533>.
38. Thuenauer R, Muller SK, Romer W. Pathways of protein and lipid receptor-mediated transcytosis in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(3):341-351. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1220364>.
39. Ramirez CM, Zhang X, Bandyopadhyay C, et al. Caveolin-1 regulates atherogenesis by attenuating low-density lipoprotein transcytosis and vascular inflammation independently of endothelial nitric oxide synthase activation. *Circulation*. 2019;140(3):225-239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038571>.
40. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. *Cell*. 2001;104(4):503-516. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00238-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00238-0).
41. Wang Z, Tirupathi C, Cho J, et al. Delivery of nanoparticle: complexed drugs across the vascular endothelial barrier via caveolae. *IUBMB Life*. 2011;63(8):659-667. <https://doi.org/10.1002/iub.485>.
42. Thoma R. Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. *Virchows Arch*. 1883;93:443-505. <https://doi.org/10.1007/BF02324120>.
43. Wolkoff K. Über die histologische Struktur der Coronararterien des menschlichen Herzens. *Virchows Arch*. 1923;241:42-58. <https://doi.org/10.1007/BF01942462>.
44. Wolkoff K. Über die Altersveränderungen der Arterien bei Tieren. *Virchows Arch*. 1924;252:208-228. <https://doi.org/10.1007/BF01960728>.
45. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421(4):277-290. <https://doi.org/10.1007/bf01660974>.
46. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, et al. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res*. 1983;53(4):502-514. <https://doi.org/10.1161/01.res.53.4.502>.
47. Albuquerque ML, Waters CM, Savla U, et al. Shear stress enhances human endothelial cell wound closure *in vitro*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(1):H293-302. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.1.H293>.
48. Dewey CF, Jr., Bussolari SR, Gimbrone MA, Jr., Davies PF. The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. *J Biomech Eng*. 1981;103(3):177-185. <https://doi.org/10.1115/1.3138276>.
49. Diamond SL, Sharefkin JB, Dieffenbach C, et al. Tissue plasminogen activator messenger RNA levels increase in cultured human endothelial cells exposed to laminar shear stress. *J Cell Physiol*. 1990;143(2):364-371. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041430222>.
50. Dimmeler S, Haendeler J, Rippmann V, et al. Shear stress inhibits apoptosis of human endothelial cells. *FEBS Letters*. 1996;399(1-2):71-74. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(96\)01289-6](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(96)01289-6).
51. Frangos JA, Eskin SG, McIntire LV, Ives CL. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science*. 1985;227(4693):1477-1479. <https://doi.org/10.1126/science.3883488>.
52. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth

- muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1774-1777. <https://doi.org/10.1172/JCI114081>.
53. Grabowski EF, Jaffe EA, Weksler BB. Prostacyclin production by cultured endothelial cell monolayers exposed to step increases in shear stress. *J Lab Clin Med*. 1985;105(1):36-43. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0022214385900861>.
 54. Grabowski EF, Reiningner AJ, Petteruti PG, et al. Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(1):157-162. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.1.157>.
 55. Helmlinger G, Geiger RV, Schreck S, Nerem RM. Effects of pulsatile flow on cultured vascular endothelial cell morphology. *J Biomech Eng*. 1991;113(2):123-131. <https://doi.org/10.1115/1.2891226>.
 56. Kaiser D, Freyberg MA, Friedl P. Lack of hemodynamic forces triggers apoptosis in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;231(3):586-590. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6146>.
 57. Kawai Y, Matsumoto Y, Ikeda Y, Watanabe K. Regulation of antithrombogenicity in endothelium by hemodynamic forces. *Rinsho Byori*. 1997;45(4):315-320.
 58. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(11):4651-4655. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.11.4651>.
 59. Kuchan MJ, Frangos JA. Role of calcium and calmodulin in flow-induced nitric oxide production in endothelial cells. *Am J Physiol*. 1994;266(3 Pt 1):C628-636. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.266.3.C628>.
 60. Levesque M. Vascular endothelial cell proliferation in culture and the influence of flow. *Biomaterials*. 1990;11(9):702-707. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(90\)90031-k](https://doi.org/10.1016/0142-9612(90)90031-k).
 61. Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD, Izumo S. Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. *Circ Res*. 1994;74(5):852-860. <https://doi.org/10.1161/01.res.74.5.852>.
 62. Y. Ngai C. Vascular responses to shear stress: the involvement of mechanosensors in endothelial cells. *Open Circ Vasc J*. 2012;3(1):85-94. <https://doi.org/10.2174/1877382601003010085>.
 63. Noris M, Morigi M, Donadelli R, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res*. 1995;76(4):536-543. <https://doi.org/10.1161/01.res.76.4.536>.
 64. Okahara K, Sun B, Kambayashi J. Upregulation of prostacyclin synthesis-related gene expression by shear stress in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(12):1922-1926. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.12.1922>.
 65. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(1):9-15.
 66. Paszkowiak JJ, Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. *Vasc Endovascular Surg*. 2003;37(1):47-57. <https://doi.org/10.1177/153857440303700107>.
 67. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(13):5193-5197. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.13.5193>.
 68. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*. 1986;250(6 Pt 2):H1145-1149. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.6.H1145>.
 69. Takada Y, Shinkai F, Kondo S, et al. Fluid shear stress increases the expression of thrombomodulin by cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205(2):1345-1352. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2813>.
 70. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA, Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(19):10417-10422. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.19.10417>.
 71. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(5):677-685. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.5.677>.
 72. Vyalov S, Langille BL, Gotlieb AI. Decreased blood flow rate disrupts endothelial repair *in vivo*. *Am J Pathol*. 1996;149(6):2107-2118.
 73. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*. 2006;113(23):2744-2753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590018>.
 74. Guo FX, Hu YW, Zheng L, Wang Q. Shear stress in autophagy and its possible mechanisms in the process of atherosclerosis. *DNA Cell Biol*. 2017;36(5):335-346. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.3649>.
 75. Kuma A, Mizushima N. Physiological role of autophagy as an intracellular recycling system: with an emphasis on nutrient metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(7):683-690. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.03.002>.
 76. Mizushima N. Physiological functions of autophagy. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;335:71-84. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00302-8_3.
 77. Lavandero S, Troncoso R, Rothermel BA, et al. Cardiovascular autophagy: concepts, controversies, and perspectives. *Autophagy*. 2013;9(10):1455-1466. <https://doi.org/10.4161/auto.25969>.
 78. Lavandero S, Chiong M, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest*. 2015;125(1):55-64. <https://doi.org/10.1172/JCI73943>.

79. Yang Q, Li X, Li R, et al. Low shear stress inhibited endothelial cell autophagy through TET2 downregulation. *Ann Biomed Eng.* 2016;44(7):2218-2227. <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1491-4>.
80. Torisu K, Singh KK, Torisu T, et al. Intact endothelial autophagy is required to maintain vascular lipid homeostasis. *Aging Cell.* 2016;15(1):187-191. <https://doi.org/10.1111/ace1.12423>.
81. Park SK, La Salle DT, Cerbie J, et al. Elevated arterial shear rate increases indexes of endothelial cell autophagy and nitric oxide synthase activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(1):H106-H112. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00561.2018>.
82. Shesely EG, Maeda N, Kim HS, et al. Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(23):13176-13181. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.23.13176>.
83. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1989;83(5):1774-1777. <https://doi.org/10.1172/JCI114081>.
84. Bernatchez P, Sharma A, Bauer PM, et al. A noninhibitory mutant of the caveolin-1 scaffolding domain enhances eNOS-derived NO synthesis and vasodilation in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3747-3755. <https://doi.org/10.1172/JCI44778>.
85. Trane AE, Pavlov D, Sharma A, et al. Deciphering the binding of caveolin-1 to client protein endothelial nitric-oxide synthase (eNOS): scaffolding subdomain identification, interaction modeling, and biological significance. *J Biol Chem.* 2014;289(19):13273-13283. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.528695>.

Сведения об авторе / Information about the author

Нина Соломоновна Парфенова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории липопротеидов отдела биохимии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. SPIN-код: 9415-0241. E-mail: nina.parf@mail.ru.

Nina S. Parfenova — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Lipoproteins, Department of Biochemistry, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9415-0241. E-mail: nina.parf@mail.ru.