



и миграцию эндотелиальных клеток, что необходимо для ремоделирования сосудистого русла в соответствии с потребностями тканей [9, 10].

Следует отметить, что многие патологические состояния, такие как метаболический синдром, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др., сопровождаются изменениями в структуре и химическом составе ЛПВП, приводящими к образованию так называемых дисфункциональных ЛПВП, которые теряют свои антиатерогенные свойства [11] и защитное действие на эндотелий [10–13]. Напротив, увеличение физической активности, значительное снижение избыточной массы тела улучшают способность ЛПВП активировать eNOS и продукцию NO, что благоприятно влияет на состояние эндотелий-зависимой вазодилатации [14]. Повышение уровня апоА-I с помощью введения в организм реконструированных ЛПВП или пептидов-миметиков оказывает положительное действие на состояние эндотелия и регрессию атеросклеротической бляшки [15, 16].

Цель настоящего обзора — дать современные представления об участии белков плазматической мембраны эндотелиальных клеток и связанных с ними внутриклеточных сигнальных путей в механизме защитного действия ЛПВП на функции эндотелиальных клеток.

## 1. SR-BI-РЕЦЕПТОРЫ

“Скэвенджер”-рецептор класса В тип I (SR-BI) — это широко экспрессируемый мультилигандный трансмембранный гликопротеин, состоящий из 509 аминокислотных остатков, массой 82 кДа. SR-BI связывается с различными лигандами, включая нативные и окисленные ЛПНП, ЛПОНП, Lp(a), модифицированные сывороточные белки, липидные везикулы, содержащие отрицательно заряженные фосфолипиды, апоптотические клетки, а также вирусы, такие как гепатит С и SARS-CoV-2 [17].

SR-BI был идентифицирован как высокоаффинный рецептор для ЛПВП, который опосредует селективное поглощение эфиров холестерина ЛПВП в гепатоцитах. Хотя уровень экспрессии SR-BI в эндотелиальных клетках относительно низок по сравнению с гепатоцитами и тканевыми макрофагами, последние данные свидетельствуют о важной функции эндотелиального рецептора SR-BI [18, 19]. В эндотелиальных клетках рецептор обнаруживается на апикальной и базолатеральной сторонах мембраны, состоит из двух цитоплазматических доменов и большого высокогликозилированного внеклеточного домена, ответственного за взаимодействие с лигандами. Эфиры холестерина представляют собой основной субстрат для эндотелиального SR-BI, но рецептор также способствует переносу неэстерифицированного холестерина, фосфолипидов, триглицеридов [4, 19]. Транспорт ЛПВП с помощью SR-BI возможен только для зрелых частиц, но не свободного апоА-I [10, 18]. Модификация ЛПВП под действием миелопероксидазы приводит к высокоаффинному, но не продуктивному

связыванию ЛПВП с SR-BI, нарушая поглощение и отток холестерина [9]. Делеция гена SR-BI у мышей приводит к аномальному липидному профилю и развитию тяжелой формы атеросклероза [19]. Сверхэкспрессия SR-BI в эндотелиальных клетках уменьшала восприимчивость к атеросклерозу у мышей C57BL/6, находящихся на высокохолестериновой диете. При этом торможение развития атеросклероза коррелировало с возрастанием уровня холестерина ЛПВП и снижением уровня общего холестерина [18].

В эндотелиальных клетках связывание ЛПВП с SR-BI приводит не только к трансэндотелиальному транспорту липидов [10, 19], но и запускает несколько внутриклеточных сигнальных событий. Для этого необходим адаптерный белок PDZ с четырьмя доменами, один из которых (PDZK1) взаимодействует с C-концевым цитоплазматическим доменом SR-BI [20]. Адаптерный белок стабилизирует SR-BI на плазматической мембране эндотелиоцита путём взаимодействия с аминокислотными остатками Ala-Lys-Leu рецептора. На рисунке 1 представлена схема активации внутриклеточных сигнальных путей в эндотелиальной клетке при взаимодействии ЛПВП с SR-BI рецептором.

SR-BI и PDZK1 способствуют фосфорилированию нерецепторной тирозинкиназы (Src) и AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK). Активация Src вызывает последующее фосфорилирование фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что, в свою очередь, вызывает параллельную активацию серин/треониновой протеинкиназы B (Akt) и митоген-активированной протеинкиназы (MAPK)/Erk1/2 с последующим стимулированием синтеза eNOS, продукции оксида азота (NO) и сосудистой релаксации. Серин/треониновая протеинкиназа B активирует eNOS посредством фосфорилирования фермента по аминокислотному остатку Ser1179 [20]. Предположительно, что стимуляция MAPK необходима для усиления ферментативной активности eNOS [4].

Сигнальные пути Akt/MAPK частично подавлялись при нокдауне SR-BI или PDZK1 с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA), а индукция SR-BI ингибиторами HMG-CoA редуктазы (статины) усиливала активацию eNOS [21]. В эндотелиальных клетках, предварительно инкубированных с вортманнином (неспецифический ковалентный ингибитор PI3K) или LY294002 (селективный ингибитор сигнального пути PI3K/Akt), наблюдали торможение фосфорилирования Akt и активации eNOS. Использование неактивной протеинкиназы B (AktAAA) эффективно ингибировало индуцированное ЛПВП фосфорилирование eNOS [22]. Антитела к SR-BI блокировали активацию eNOS [23].

Кроме того, было обнаружено, что передача сигнала от ЛПВП к киназам требует притока холестерина, осуществляемого C-концевым трансмембранным доменом SR-BI. Рецептор SR-BI и eNOS находятся в богатых холестерином кавеолах, содержащих различные сигнальные молекулы, в том числе MAPK [23]. Изменение











Активирование экто- $F_1$ -АТРаза в эндотелиальных клетках под влиянием апоА-I сопровождается стимулированием пролиферации клеток и ингибированием апоптоза [66]. В эндотелиальных клетках HUVEC, экспрессирующих высокий уровень  $P2Y_1$ , активация экто- $F_1$ -АТРаза под действием апоА-I запускает сигнальный механизм, приводящий к фосфорилированию и активации  $PI3K/Akt$ , что повышало пролиферацию и выживание эндотелиальных клеток (рис. 3). АпоА-1 (100 мкг/мл) в 40 раз увеличивал фосфорилирование Akt в его сайтах активации, Thr308 и Ser473 [55]. При этом было обнаружено, что селективный ингибитор экто- $F_1$ -АТРаза (H49K) резко снижал (~93%) фосфорилирование Akt, подобные результаты были получены с олигомицином (другим ингибитором фермента) и антагонистом пуринергических рецепторов  $P2Y_1$  — MRS2179. Подавление экспрессии гена (сайленсинг)  $P2Y_1$  ингибировало фосфорилирование Akt, индуцированного апоА-1, и полностью блокировало пролиферацию клеток [55].

Ранее сообщалось, что ЭПК человека под действием апоА-I также экспрессируют экто- $F_1$ -АТРаза. АпоА-I миметические пептиды увеличивают количество и функциональность (пролиферацию, миграцию и образование сосудистых трубок) ЭПК мыши и человека [67]. В присутствии ангиогенных стимулов ЭПК могут быть мобилизованы из костного мозга в кровь и затем рекрутированы к поврежденному эндотелию, где они дифференцируются в зрелые эндотелиальные клетки. АпоА-I достоверно увеличивали пролиферацию ЭПК на 14,5% и ангиогенез на 31%, эти эффекты полностью исчезали в присутствии ингибиторов экто- $F_1$ -АТРаза [66].

В исследовании Sabou и соавт. [1] на кровеносных сосудах человека было показано, что апоА-I усиливает эндотелиальную NO-зависимую вазодилатацию *ex vivo* и увеличивает артериальный кровоток *in vivo* у мышей дикого типа через экто- $F_1$ -АТРаза/ $P2Y_1$  путь. Кроме того, увеличение артериального бедренного кровотока *in vivo* ингибировали, используя антагонист рецепторов  $P2Y_1$  — MRS2179 [1]

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В механизме регуляторного действия ЛПВП на эндотелиальные клетки участвуют белки плазматической мембраны (SR-BI, S1PR, ABCG1, эндотелиальная липаза, экто- $F_1$ -АТРаза), при взаимодействии с которыми активируются внутриклеточные сигнальные пути. На рисунке 4 показаны основные функции эндотелиальных клеток, активация которых наступает в ответ на связывание ЛПВП/апоА-I с этими белками. Связывание ЛПВП с рецепторами приводит не только к трансэндотелиальному транспорту этих частиц, но и запускает различные сигнальные каскады, связанные с важными вазопротекторными эффектами. ЛПВП поддерживают эндотелий-зависимую вазорелаксацию, подавляют синтез эндотелиальных молекул адгезии, регулируют миграцию лейкоцитов и моноцитов/макрофагов через сосудистую стенку, ингибируют продукцию АФК, предотвращают апоптоз, поддерживают ангиогенез и реэндотелиализацию (рис. 4).

Активация перечисленных выше путей представляет собой перспективный подход для разработки эндотелиопротекторных средств, что уже было продемонстрировано у пациентов с дегенеративными заболеваниями мозга. Препараты финголимод (FTY720), озанимод и сипонимод, которые успешно используются в терапии рассеянного склероза с 2010 года, повышают дифференцировку и выживаемость нейронов [29, 68]. Основной молекулярный механизм действия этих препаратов состоит в их связывании с рецепторами биологически активного лизофосфолипида S1P [69]. Для лечения пролиферативных заболеваний сетчатки (диабетическая ретинопатия) используются антитела, нейтрализующие S1P, в результате уменьшается неоваскуляризация сетчатки [28, 70].

Следует отметить, что на функции эндотелиальных клеток могут оказывать влияние и другие белки, входящие в состав ЛПВП. Так, выявлены значительные корреляции между антиапоптотической активностью и содержанием в ЛПВП кластерина [10, 71]. У пациентов с инфарктом миокарда, содержание



Рисунок 4. Схема вазопротекторного действия ЛПВП на эндотелиальные клетки (адаптировано из [10]).





- the antiatherogenic function of high density lipoproteins

- <

- P2Y purinergic receptors, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases