

РОЛЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Р.А. Насыров¹, д-р мед. наук, профессор

Ф.Ю. Мелиева¹, канд. мед. наук

З.Ю. Мелиева², канд. мед. наук, доцент

А.Д. Пестряков², студент

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова (Россия, г. Санкт-Петербург)

DOI:10.24412/2500-1000-2025-3-1-87-92

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы, касающиеся ролей гладкомышечных и эндотелиальных клеток в развитии атеросклероза, одного из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день. Также анализируются современные медицинские литературные данные о патогенезе, морфологии, возможности профилактики, а также наиболее уязвимые мишени для применения лекарственных средств. Результатами исследования являются обобщение наиболее актуальной информации по роли эндотелиальных и гладкомышечных клеток в патогенезе атеросклероза, а также выявление основных факторов риска развития атеросклероза, объяснение формирования атеросклеротических бляшек, описание современной концепции патоморфогенеза атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, гладкомышечная клетка, эндотелиальная клетка, артерия, артериосклероз, артериолосклероз, бляшка, патоморфология.

Атеросклероз представляет собой хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типов, развивающееся в результате нарушений липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и определенных фракций липопротеинов в интиму сосудов. Эти отложения формируют атероматозные бляшки, которые, под воздействием дальнейшего разрастания соединительной ткани и кальцинации стенок сосудов, ведут к деформации и сужению просвета, вплоть до полной облитерации.

Атеросклероз является причиной значительно более высокой заболеваемости и смертности (более 50% всех случаев смерти) в западных странах по сравнению с другими заболеваниями. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно 17 миллионов человек умирает от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что составляет не менее одной трети всех смертей. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности и инвалидности в развитых странах мира [2]. Наиболее распространенными формами ССЗ являются ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания,

развитие которых в значительной степени обусловлено атеросклерозом, согласно информации ВОЗ.

В артериях эластического типа принято выделять три основных слоя: внутреннюю оболочку (intima), среднюю (media) и наружную (adventitia). В свою очередь tunica intima также подразделяется на три слоя: мышечно-эластический (наружный), эластический-гиперпластический или гиперпластический (промежуточный) и соединительнотканый (внутренний). Наружный слой интимы ограничен от промежуточного слоя интимы внутренней пограничной пластинкой. Внутренняя оболочка ограничена от средней внутренней эластической пластинкой (lamina elastica interna), которая окружена тонкими аргирофильными волокнами.

Ключевую роль в развитии заболевания играют эндотелий и гладкомышечные клетки [4].

Эндотелиальная клетка

Стенки кровеносных сосудов обладают высокой чувствительностью к изменениям гемодинамики, а также химического состава крови. Эндотелиальные клетки, находящиеся на внутренней поверхности сосудов, выполняют

роль важнейших сенсоров, реагирующих на эти изменения. С одной стороны – они омываются кровью, а с другой – контактируют со структурами сосудистой стенки, что играет важную роль как в начале, так и в процессе развития заболевания [14].

Эндотелий представляет собой слой плоских эпителиальных клеток, образующих внутреннюю выстилку всех кровеносных сосудов, а также камер сердца. В стенке сосудов микроциркуляторного русла данный клеточный слой является единственным образующим стенку. Общее количество эндотелиальных клеток в человеческом организме достигает примерно 6×10^{13} , чей вес составляет около одного килограмма. Эти клетки содержат тела Вайбеля-Паладе – мембранные структуры длиной около 3 мкм и шириной 0,1 мкм, содержащие фактор фон Виллебранда и Р-селектин.

Эндотелиальные клетки выполняют множество функций, включая создание селективного проницаемого барьера, который регулирует транспорт веществ между кровью и тканями. Они принимают участие в производстве молекул внеклеточного матрикса, регуляции миграции лейкоцитов из кровеносного русла в ткани, а также принимают активное участие в процессах вазоконстрикции и вазодилатации, процессах свёртывания крови (включая тромбообразование и фибринолиз), ангиогенезе (создание новых кровеносных сосудов), иммунных и воспалительных процессах. В клубочках почек и гематоэнцефалическом барьере эндотелий адаптируется к выполнению функции фильтрации [2].

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, особенно в случае атеросклероза, функции эндотелия могут нарушаться. Один из основных механизмов эндотелиальной дисфункции связан со снижением уровня оксида азота (молекулы NO), что часто происходит вследствие повышения концентрации диметиларгинина, угнетающего синтез оксида азота из L-аргинина [16].

Необходимо также упомянуть, что в развитии атеросклероза, по современным данным, также играют роль цитокины, так как воспаление является ключевым фактором на всех стадиях прогрессирования атеросклероза. Провоспалительные цитокины ускоряют прогрессирование атеросклероза, в то время как

противовоспалительные цитокины облегчают течение заболевания [3].

Помимо прочего, считается, что транспорт ЛПНП из кровотока к артериальной стенке является одним из ключевых факторов в развитии атеросклероза. Данный процесс определяет местоположение повреждения в артериях, а также может объяснить некоторые неясные различия в восприимчивости к заболеванию у разных людей, которые демонстрировались в последних работах [10]. Что немаловажно он также играет решающую роль в образовании нестабильных бляшек липидной природы.

Механизмы данного процесса до сих пор являются предметом изучения, однако недавние исследования продемонстрировали, что доминирующим путем может быть транцитоз эндотелиальных клеток. Некоторые изученные рецепторы, которые задействованы в этом процессе: LDLR (рецептор ЛПНП), SR-B1 (рецептор поглотитель класса В – тип 1) и ALK1 (активиноподобная киназа 1). На функции LDLR влиять IL-1b, в то же время на функции SR-B1 и ALK1 могут повлиять HDL, DOCK4, GPER и HMGB1, соответственно. BMP9 также может влиять на активность ALK1. Кроме того, изучено, что BMP4 стимулирует транцитоз, в то время как FSTL1 ингибирует его [11]. Помимо прочего, известно, что эстроген снижает уровень SR-B1 [13]. Фундаментальные процессы транцитоза включают образование кавеол, расстыковку, транспортировку и стыковку, на которые влияют препараты, снижающие уровень холестерина, MYDGF, MFSD2a, а также ингибиторы полимеризации динамина-2 и тубулина [8].

Гладкомышечные клетки

Гладкомышечные клетки (ГМК), составляющие среднюю оболочку кровеносных сосудов, играют ключевую роль в регуляции сосудистого просвета, что, в свою очередь, непосредственно влияет на кровоснабжение органов и величину артериального давления (АД). При сокращении ГМК просвет сосудов уменьшается, что приводит к увеличению сопротивления кровотоку и, соответственно, повышению АД. В то время как расслабление этих клеток способствует расширению просвета и улучшению периферического кровотока.

Гладкомышечные клетки обладают отростками, которые образуют многочисленные щелевые контакты с соседними ГМК. Эти электрически сопряженные клетки обеспечивают эффективную передачу возбуждения и ионного тока от одной клетки к другой, что является важным механизмом для координации сосудистого тонуса. За счет такого взаимодействия ГМК, расположенные в наружных слоях средней оболочки (tunica media), способны реагировать на нейротрансмиттеры и другие факторы, контролируя степень сокращения и расслабления сосудов.

Кроме того, гладкомышечные клетки стенок сосудов, особенно в артериолах, выражают рецепторы к различным гуморальным факторам, включая гормоны и вазоактивные вещества. Это создает дополнительные механизмы для тонкой настройки сосудистого тонуса в ответ на изменяющиеся физиологические условия. Такие рецепторы позволяют гладкомышечным клеткам воспринимать сигналы, регулирующие сосудистую реакцию на стрессовые факторы, такие как гипоксия, воспаление и другие патологические состояния.

В контексте атеросклероза важность гладкомышечных клеток становится особенно очевидной. Патологические изменения, происходящие в стенках артерий, могут вызывать дисфункцию этих клеток, что приводит к их гиперплазии и изменению способностей к сокращению и расслаблению. Атеросклероз, характеризующийся отложением липидов и образованием атероматозных бляшек, зачастую сопровождается нарушением целостности эндотелия, что дополнительно усугубляет нарушения в работе гладкомышечных клеток.

Таким образом, гладкомышечные клетки играют не только ключевую роль в поддержании нормального сосудистого тонуса, но и являются важными участниками патогенеза атеросклероза. Их взаимодействие с эндотелиальными клетками и изменение их функционального состояния могут способствовать прогрессированию заболевания, что подчеркивает необходимость глубокого изучения механизмов, касающихся этих клеток в контексте сосудистых заболеваний.

Фенотипы ГМК

Гладкомышечные клетки (ГМК), составляющие стенки кровеносных сосудов, проявляют два основных фенотипа: сократи-

тельный и синтетический. Эти фенотипы определяют их функциональные возможности и роль в регуляции сосудистого тонуса, а также в патогенезе различных сосудистых заболеваний, включая атеросклероз [14].

Сократительный фенотип

Сократительный фенотип гладкомышечных клеток характеризуется наличием большого количества миофиламентов, что позволяет им эффективно реагировать на вазоконстрикторы и вазодилататоры. В таких клетках гранулярная эндоплазматическая сеть выражена умеренно, что отражает их роль в быстрой реакции на изменяющиеся гемодинамические условия. Однако, в отличие от синтетического фенотипа, гладкомышечные клетки сократительного типа не участвуют в митозах и не обладают способностью к миграции, так как они не чувствительны к воздействию факторов роста. Это ограничение делает их менее активными в контексте развития патологических процессов, таких как атеросклероз.

Синтетический фенотип

Синтетический фенотип гладкомышечных клеток, напротив, имеет развитую гранулярную эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи, что позволяет им синтезировать различные компоненты межклеточного вещества, включая эластин, коллаген и протеогликаны. Эти клетки также производят факторы роста и цитокины, играющие одну из главных ролей в регуляции клеточной активности и взаимодействии клеток в стенке сосудов.

Одной из важных особенностей атеросклерозного процесса является перепрограммирование ГМК в области атеросклеротических поражений с сократительного на синтетический фенотип [6]. Это изменение сопровождается увеличением выработки факторов роста, таких как фактор роста из тромбоцитов (PDGF) и щелочной фактор роста фибробластов (bFGF), которые усиливают пролиферацию соседних гладкомышечных клеток [7]. Такие изменения способствуют прогрессированию развития атеросклеротических бляшек, исходом которых является такие осложнения как стеноз или облитерация сосудов.

Регуляция фенотипа гладкомышечных клеток

Регуляция фенотипических признаков гладкомышечных клеток сосудов происходит

при взаимодействии с эндотелием, который вырабатывает и секретирует гепариноподобные вещества, способствующие поддержанию сократительного фенотипа ГМК. Эндотелиальные клетки также производят факторы паракринной регуляции, которые контролируют сосудистый тонус. К таким факторам относятся производные арахидоновой кислоты, такие как простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, а также эндотелин-1 и оксид азота (NO).

Некоторые из этих молекул вызывают вазодилатацию (например, простаглицлин и NO), другие, такие как эндотелин-1 и ангиотензин II, способствуют вазоконстрикции. Дисбаланс в образовании этих факторов может привести к различным патологиям. Недостаток NO, например, способствует повышению артериального давления и образованию атеросклеротических бляшек. В то же время как избыток NO может привести к коллапсу сосудистой стенки и нарушению ее целостности и функциональности.

Таким образом, взаимосвязь между фенотипами гладкомышечных клеток и эндотелием играет ключевую роль в развитии атеросклероза и других сосудистых заболеваний. Понимание механизмов этой регуляции открывает новые горизонты для разработки терапевтических стратегий, направленных на предотвращение и лечение атеросклеротических заболеваний.

Морфогенез атеросклеротического поражения артерий

Выделяют 4 стадии микроскопических изменений:

Атеросклероз – это сложный и многогранный процесс, характеризующийся постепенным развитием патологий стенки артерий через несколько взаимосвязанных стадий. В особенности выделяются четыре ключевых стадии микроскопических изменений:

- 1) стадия повреждения сосудистой стенки;
- 2) стадия липоидоза;
- 3) стадия липосклероза;
- 4) стадия осложнений [5].

1. Стадия повреждения сосудистой стенки

Первоначальные морфологические проявления атеросклероза связаны с нарушением проницаемости эндотелиального барьера. В процессе этой стадии наблюдаются важные

изменения, такие как разрыхление и исчезновение защитного полисахаридного слоя эндотелиального покрова артерий – гликокаликса. Увеличивается ширина межэндотелиальных пространств, а также возрастает количество кавеол (колбообразные впячивания в плазматической мембране клеток) и везикул в эндотелиальных клетках, что указывает на повышенную функциональную активность этих клеток. В первую очередь данный процесс связывают с такими молекулами, как ЛПНП и холестерин [9].

Как итог данные изменения приводят к выраженному развитию эндоплазматической сети, а также к значительной активности митохондрий и пластинчатого комплекса в эндотелиальных клетках. Параллельно этому происходят перестройки в мезенхимной ткани интимы, что в совокупности способствует усиленной инфильтрации интимы плазменными липопротеинами. Эти начальные изменения создают предрасполагающие условия для дальнейшего прогрессирования атеросклероза.

2. Стадия липоидоза

На следующем этапе – стадии липоидоза, приходят первые макроскопические изменения, проявляющиеся в появлении жёлтых пятен и полосок в интима артерий, что свидетельствует о накоплении липидов. Липидные пятна могут формироваться уже с раннего детства: к 10 годам они занимают около 10% интимы аорты, к 25 годам этот показатель статистически достигает 30-50%. В коронарных артериях и артериях головного мозга липоидоз становится заметным в более позднем возрасте.

Интересно, что в спонтанных липидных пятнах не наблюдается экспрессии провоспалительных цитокинов, что служит сигналом о том, что это не окончательная стадия патологии. Морфологический анализ показывает преобладание гладкомышечных и звездчатых клеток, при этом мононуклеары и пенные клетки, ассоциированные с воспалением, отсутствуют. Таким образом, «спонтанный липидоз» можно рассматривать как временное явление, и липидные пятна, сформировавшиеся в юности, имеют тенденцию к регрессии в отсутствие пенных клеток и соединительнотканного матрикса.

Липидные пятна представляют собой желтоватые участки небольшого размера (до 1,0-1,5 мм), формирующиеся в интима аорты или крупных артерий. Этот этап характеризуется усиленной инфильтрацией и отложением липопротеинов, что в дальнейшем ведет к пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов, мигрирующих из средней оболочки. Эти клетки, с одной стороны, демонстрируют высокий уровень пролиферативной активности, с другой – способны накапливать эфиры холестерина в виде липидных вакуолей, что создает предрасположенность к дальнейшему развитию атеросклероза.

3. Стадия липосклероза

По мере прогрессирования атеросклерозного процесса в участках отложения липидов начинается разрастание соединительной ткани, что приводит к формированию фиброзных бляшек. Эта стадия, известная как стадия белых бляшек, представляет собой важный этап в морфогенезе атеросклеротических изменений. Фиброзные бляшки формируются на тех же участках артерий, что ранее были поражены липидными пятнами. Как правило, в аорте липидные пятна появляются раньше в дуге и грудном отделе, тогда как фиброзные бляшки локализуются преимущественно в брюшном отделе.

Современная теория морфогенеза атеросклероза

По современным представлениям об этиопатогенезе атеросклероза, наибольшую рас-

пространённость имеет гипотеза, имеющая название «ответ на повреждение», предложенная еще в середине 70-х годов 20-го века двумя учеными-исследователями Ross R., Glomset J.A. Данная гипотеза объясняет развитие заболевания как хроническую воспалительную реакцию и процесс регенерации артериальной стенки в ответ на повреждение эндотелия. Поражение развивается в результате взаимодействия модифицированных липопротеинов, макрофагов моноцитарного происхождения и Т-лимфоцитов с нормальными клеточными компонентами артериальной стенки [15].

Заключение

Атеросклероз является неотъемлемой частью болезней сердечно-сосудистой системы из-за его повсеместной роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность [1]. Многочисленные клинические и экспериментальные данные подтверждают жизненно важную роль воспаления в патофизиологии атеросклероза [12]. Следовательно, существует потребность в доклинических исследованиях атеросклеротического воспаления. Действительно, получение глубоких знаний о молекулярных и клеточных механизмах воспаления при атеросклерозе должно позволить нам определить новые терапевтические мишени, которые будут эффективны для профилактики и лечения описанного заболевания.

Библиографический список

1. Константинов В.О. Новое в профилактике атеросклероза и его осложнений / В.О. Константинов // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 2. – С. 7-12.
2. Pagidipati N.J., Gaziano T.A. Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement // *Circulation*. – 2013. – № 127(6). – P. 749-756. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128413.
3. Фатхуллина А.Р. Роль цитокинов в развитии атеросклероза / А.Р. Фатхуллина, Ю.О. Пешкова, Е.К. Кольцова // *Биохимия*. – 2016. – Т. 81, № 11. – С. 1614-1627.
4. Гордиенко А.В. Начальный атеросклероз: факторы риска, диагностика, профилактика, лечение / А.В. Гордиенко, Д.Ю. Сердюков. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 119 с.
5. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика // *РКЖ*. – 2013. – №5 (103).
6. Gole S, Tkachenko S, Masannat T, Baylis RA, Cherepanova OA. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Atherosclerosis: Friend or Foe? // *Cells*. – 2022 – № 11(19): 2946. – DOI: 10.3390/cells11192946. PMID: 36230908; PMCID: PMC9563961.
7. Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Blanco-Colio LM. Cellular Crosstalk between Endothelial and Smooth Muscle Cells in Vascular Wall Remodeling // *Int J Mol Sci*. – 2021. – № 22(14): 7284. – DOI: 10.3390/ijms22147284.

8. Bolanle I.O., de Liedekerke Beaufort G.C., Weinberg P.D. Transcytosis of LDL Across Arterial Endothelium: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025 Feb 27. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321549.

9. Ding Y., Jiang L., Wang T., Chen Y., Pan Y., Li X., Yan H., Chen W., Zhang G., Wang Y. Oxidised low-density lipoprotein and adverse outcome in patients with acute mild ischaemic stroke or high-risk TIA: a secondary analysis of the INSPIRES randomised clinical trial. *Stroke Vasc Neurol.* 2025 Feb 26: svn-2024-003664. DOI: 10.1136/svn-2024-003664.

10. Marston N.A., Kamanu F.K., Melloni G.E.M., Schnitzler G., Hakim A., Ma R.X., Kang H., Chasman D.I., Giugliano R.P., Ellinor P.T., Ridker P.M., Engreitz J.M., Sabatine M.S., Ruff C.T., Gupta R.M. Endothelial cell-related genetic variants identify LDL cholesterol-sensitive individuals who derive greater benefit from aggressive lipid lowering // *Nat Med.* – 2025 Feb 26. – DOI: 10.1038/s41591-025-03533-w.

11. Pepin M.E., Gupta R.M. The Role of Endothelial Cells in Atherosclerosis: Insights from Genetic Association Studies // *Am J Pathol.* – 2024. – № 194(4). – P. 499-509. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2023.09.012.

12. Ajoalabady A., Pratico D., Lin L., Mantzoros C.S., Bahijri S., Tuomilehto J., Ren J. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms // *Cell Death Dis.* – 2024. – № 15(11): 817. DOI: 10.1038/s41419-024-07166-8.

13. Ho T.W.W, Henry A., Lee W.L. LDL Transcytosis by the Arterial Endothelium-Atherosclerosis by a Thousand Cuts? // *Curr Atheroscler Rep.* – 2023. – № 25(8). – P. 457-465. – DOI: 10.1007/s11883-023-01118-x.

14. Shanahan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell phenotypes in atherosclerotic lesions // *Curr Opin Lipidol.* – 1999. – № 10(6). – P. 507-13. – DOI: 10.1097/00041433-199912000-00005.

15. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) // *N Engl J Med.* – 1976. – № 295. – P. 369-377. Item (second of two parts), P. 420-425.

16. Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2002. – № 26(6). – P. 754-764. – DOI: 10.1038/sj.ijo.0801995.

THE ROLE OF SMOOTH MUSCLE AND ENDOTHELIAL CELLS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

R.A. Nasyrov¹, *Doctor of Medical Sciences, Professor*

F.Yu. Melieva¹, *Candidate of Medical Sciences*

Z.Yu. Melieva², *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

A.D. Pestriakov², *Student*

¹**St. Petersburg State Pediatric Medical University**

²**North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov**

(Russia, St. Petersburg)

Abstract. *The article discusses the role of smooth muscle and endothelial cells in the development of atherosclerosis, one of the most common diseases of the cardiovascular system today. Modern medical literature data on pathogenesis, morphology, prevention possibilities, as well as the most vulnerable targets for the use of medicines are also analyzed. The results of the study are a generalization of the most relevant information on the role of endothelial and smooth muscle cells in the pathogenesis of atherosclerosis, as well as the identification of the main risk factors for atherosclerosis, an explanation of the formation of atherosclerotic plaques, a description of the modern concept of atherosclerosis pathomorphogenesis.*

Keywords: *atherosclerosis, smooth muscle cell, endothelial cell, artery, atherosclerosis, arteriosclerosis, plaque, pathomorphology.*