УДК 616-092.6

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-135-155

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

В.Е. Маркова¹, Д.К. Шишкова¹, А.В. Фролов¹, А.Б. Малашичева²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Тихорецкий проспект, 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194064

Основные положения

- Приобретение и поддержание тканеспецифичности ЭК зависит от биомеханических воздействий, биохимических параметров циркулирующей крови, молекулярных сигналов от других клеточных популяций и от компонентов внеклеточного матрикса, а также от патологических процессов в окружающих тканях.
- В силу широкого спектра возможной специализации эндотелиальные клетки капилляров обладают наиболее выраженной гетерогенностью и имеют наибольший потенциал молекулярной пластичности.
- Гетерогенность различных типов эндотелиальных клеток *in vivo* очевидна, однако молекулярная гетерогенность эндотелиальных клеток артерий, вен и сосудов микроциркуляторного русла *in vitro* и ее патофизиологическая значимость остаются неясными.

Резюме

В данном обзоре анализируется молекулярная гетерогенность эндотелиальных клеток (ЭК) различных направлений дифференцировки и различной анатомической локализации и рассматривается ее патогенетическая значимость. Последние исследования с использованием секвенирования одиночных клеток продемонстрировали выраженную молекулярную гетерогенность ЭК в физиологических и патологических условиях функционирования организма, при этом молекулярная гетерогенность ЭК различных направлений дифференцировки ниже таковой в различных органах, а гетерогенность ЭК кровеносных сосудов выше, чем лимфатических. Приобретение и поддержание тканеспецифичности ЭК зависит от нескольких основных факторов: 1) характерного для того или иного органа биомеханического воздействия (параметров напряжения сдвига, циклического растяжения сосудов и плотности внеклеточного матрикса); 2) биохимических параметров циркулирующей крови (газового состава и концентрации различных молекул); 3) юкстакринных и паракринных молекулярных сигналов от других клеточных популяций в составе органа и от компонентов внеклеточного матрикса; 4) патологических процессов внутри самого органа (в особенности воспаления, гипоксии или фиброза). В силу широкого спектра возможной специализации, оптимальной для нужд того или иного органа, именно ЭК капилляров обладают наиболее выраженной гетерогенностью и имеют наибольший потенциал молекулярной пластичности. В то время как ЭК капилляров не имеют общих маркеров, менее пластичные ЭК вен и ЭК артерий имеют относительно специфичные маркеры дифференцировки в эмбриональном периоде (транскрипционный фактор *COUP-TFII* и рецептор В-типа к эфрину 4 (*EFNB4*) в ЭК вен; транскрипционные факторы сигнального пути *Notch* *HEY1*, *HEY2* и *HES1*, белки щелевых межклеточных контактов *GJA4* и *GJA5*, семафорин *3G* (*SEMA3G*) и эфрин *B2* (*EFNB2*) в ЭК артерий). Вопрос о наличии и степени выраженности молекулярной гетерогенности различных типов ЭК *in vitro*, а также ее патофизиологической значимости в отсутствие характерных для организма биофизических и биохимических факторов остается открытым.

Ключевые слова

Эндотелиальные клетки • Артерии • Вены • Капилляры • Сосуды микроциркуляторного русла • Гетерогенность эндотелия • Молекулярная пластичность

Поступила в редакцию: 11.07.2025; поступила после доработки: 30.07.2025; принята к печати: 08.08.2025

Для корреспонденции: Виктория Евгеньевна Маркова, marvika97@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Victoria E. Markova, marvika97@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL HETEROGENEITY

V.E. Markova¹, D.K. Shishkova¹, A.V. Frolov¹, A.B. Malashicheva²¹ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, 4, Tikhoretsky Ave., Saint Petersburg, Russian Federation, 194064

Highlights

- Acquisition and maintenance of organ-specific endothelial signatures depend on the flow- and matrix-derived biophysical stimuli, juxtacrine, paracrine and endocrine biochemical cues, and comorbid conditions.
- Being tailored to the organ-specific needs, capillary endothelial cells have significant heterogeneity and high molecular plasticity.
- Whilst endothelial heterogeneity in vivo is evident, molecular heterogeneity of arterial, venous, and microvascular endothelial cells in vitro and its pathophysiological significance still remain unclear.

Abstract

In this review, we consider molecular and pathophysiological heterogeneity of distinct endothelial cell (EC) lineages and organ-specific ECs. Recent single-cell sequencing studies showed a significant endothelial heterogeneity at physiological and pathological conditions and found that molecular heterogeneity of arterial, venous, and microvascular ECs is lower than in ECs of different organs, also showing higher heterogeneity of vascular as compared with lymphatic ECs. Acquisition and maintenance of organ-specific endothelial signatures depend on organ-specific biophysical setup (i.e., shear stress, cyclic loading, and extracellular matrix stiffness); 3) biochemical profile of circulating blood (including blood gas composition and molecular profile); 3) juxtacrine and paracrine molecular signals from adjacent cell populations and surrounding extracellular matrix; 4) concomitant pathological conditions within the organ such as inflammation, hypoxia, and fibrosis. Because of tailoring to the organ-specific needs, capillary endothelial cells have significant heterogeneity and molecular plasticity, exhibiting the highest adaptation potential in comparison with arterial and venous ECs. Whilst capillary ECs lack common molecular signatures, arterial and venous ECs have specific markers in the embryonic state (COUP-TFII transcription factor and ephrin type-B receptor 4 (EPHB4) in venous ECs; HEY1, HEY2, and HES1 transcription factors, gap junction proteins GJA4 и GJA5, semaphorin 3G, and ephrin B2 (EFNB2) in arterial ECs). Nevertheless, molecular heterogeneity of distinct EC specifications in vitro and its pathophysiological significance in the absence of confounding biophysical and biochemical factors remains obscure.

Keywords

Endothelial cells • Arteries • Veins • Capillaries • Microvessels • Endothelial heterogeneity • Molecular plasticity

Received: 11.07.2025; received in revised form: 30.07.2025; accepted: 08.08.2025

Список сокращений

ЭК – эндотелиальные клетки

Функции ЭК и патологические последствия нарушений эндотелиального гомеостаза

ЭК формируют внутреннюю выстилку кровеносных и лимфатических сосудов, обеспечивая их атробогенность, контролируя их проницаемость для макромолекул и форменных элементов крови, а также регулируя тонус сосудов для поддержания физиологических параметров артериального давления [1–3]. Помимо этого, ЭК играют незаменимую роль в формировании кровеносных сосудов *de novo* (васкулогенезе) и новых кровеносных сосудов из уже имеющихся (ангиогенезе) [1–3]. Воздействие

биомеханических (напряжение сдвига, циклическое растяжение) и биохимических (лиганд-рецепторные взаимодействия, колебания газового состава крови) сигналов стимулирует юкстакринное (контакт-зависимое) и паракринное взаимодействие ЭК с гладкими миоцитами артерий, вен, артериол и венул, а также с перицитами капилляров, способствуя поддержанию сосудистого гомеостаза [1–3]. Вследствие большого количества ЭК в организме человека (по различным оценкам, от 1 до 60 триллионов), их высокой секреторной активности и их непосредственного контакта с кровотоком ЭК

играют одну из главных ролей в нормальной и патологической физиологии системы кровообращения [1–3]. Выделяемый ЭК в местный и системный кровоток широкий спектр ангиокринных молекул непосредственно влияет на сократительную способность гладких миоцитов, а также на функционирование других органов [1–3].

Дисфункция ЭК является пусковым фактором развития атеросклероза (способствуя повышению проницаемости эндотелиального монослоя для липидов и иммунных клеток) [4], основной причиной развития микро- и макроангиопатии при сахарном диабете [4] и хронической болезни почек (в результате потери атромогенности в сочетании с провоспалительной активацией) [5], а также вносит существенный вклад в развитие хронического низкоинтенсивного системного стерильного воспаления при патологическом старении (несоответствии биологического возраста хронологическому) [6], вследствие избыточного выделения провоспалительных цитокинов [7]. В настоящее время дисфункцию ЭК рассматривают как один из ведущих этиологических факторов патологических процессов, в конечном счете приводящих к развитию наиболее распространенных болезней системы кровообращения – артериальной гипертензии [4], в том числе легочной [8], ишемической болезни сердца [4], ишемической кардиомиопатии [4], хронической сердечной недостаточности [4], хронической ишемии головного мозга [4], заболеваний периферических артерий [9], тромбоза глубоких вен [10] и стеноза аортального клапана сердца [11]. В качестве показательного примера патофизиологической и клинической важности дисфункции ЭК также можно привести тромботические последствия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой поражающим ЭК вирусом SARS-CoV-2 [12]. При этом устойчивость ЭК к развитию дисфункции рассматривают как один из ключевых факторов, необходимых для поддержания гомеостаза кровеносных сосудов [13]. Различия биомеханических и биохимических условий функционирования ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла, накапливающиеся по мере старения организма нарушения гомеостаза различных сосудистых бассейнов и способствующие развитию дисфункции эндотелия коморбидные состояния естественным образом приводят к молекулярной гетерогенности ЭК.

Понятие о молекулярной гетерогенности ЭК и ее патофизиологическая значимость

Гетерогенность является неотъемлемой чертой живых систем на всех уровнях организации – от различных видов при макроэволюции до генетических различий, расположенных друг рядом с другом клеток, принадлежащих к одной популяции [1–3].

Хотя биоразнообразие в целом как феномен является необходимым для выживания организмов и для их приспособления к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды, функциональная значимость структурной гетерогенности зачастую остается неясной. Подходы к изучению молекулярной гетерогенности клеточных популяций *in vivo* и *in vitro* включают в себя исследование эпигенома, генома, транскриптома, протеома и метаболома при помощи различных высокопроизводительных методов (полнотранскриптомное секвенирование, жидкостная и газовая хромато-масс-спектрометрия). При этом молекулярная гетерогенность на одном из указанных уровней регуляции не обязательно отражает функциональную гетерогенность на другом – к примеру, гетерогенность на уровне транскриптома не обязательно влечет за собой аналогичные изменения белковой экспрессии. Изначально несколько абстрактное, понятие гетерогенности может быть упорядочено в виде качественных и количественных различий экспрессии генов и белков внутри молекулярных категорий, отражающих развитие тех или иных биологических (в том числе физиологических или патофизиологических) процессов [1–3].

В процессе эволюции ЭК впервые появляются у хордовых животных (надкласса круглоротых – миног и миксин) [14]. Уже на данной эволюционной ступени отмечается молекулярная гетерогенность, различный профиль гликозилирования поверхностных рецепторов и различная лектин-связывающая способность ЭК артерий, ЭК вен и ЭК капилляров [14]. Дальнейшая эволюция хордовых потребовала более выраженной специализации ЭК, и уже у класса пресмыкающихся (аллигаторов и черепах) отмечается внутриорганная гетерогенность ЭК аэроцитарного подтипа и канонических ЭК капилляров альвеол [15]. Несмотря на схожесть основных характеристик, *in vivo* ЭК обладают значительной структурной и молекулярной гетерогенностью вследствие различий напряжений сдвига и циклического растяжения в артериях, артериолах, капиллярах, венах, венах и лимфатических сосудах [16]. Вариабельность данных параметров обеспечивает молекулярную гетерогенность ЭК даже внутри различных сегментов одного и того же сосуда (к примеру, в дуге аорты, нисходящей аорте и в области бифуркации аорты); считается, что даже находящиеся друг рядом с другом ЭК могут обладать существенными различиями [1–3]. Еще большей гетерогенностью обладают дисфункциональные ЭК, которые могут иметь целый ряд патологических фенотипов: с повышенной или пониженной способностью к ангиогенезу, синтезу вазодилататоров, провоспалительных цитокинов, белков внеклеточного матрикса (ВКМ), в том числе, базальной мембраны (БМ) и компонентов гликокаликса [4].

Внедрение в научно-исследовательскую практику технологий секвенирования одиночных клеток (single-cell RNA sequencing) позволило принципиально повысить разрешение исследований молекулярной гетерогенности ЭК (позволяя анализировать даже различия транскриптомов соседних ЭК) [16], однако вместе с этим данная технология обладает лишь ограниченными возможностями для анализа патологических последствий этого феномена. Изучение патофизиологической значимости молекулярной гетерогенности ЭК является одним из актуальных вопросов фундаментальной кардиологии, требуя сочетания моделирования патологических (в частности, коморбидных) состояний с биоинформатическим анализом полнотранскриптомных и протеомных данных. При этом для такого моделирования могут быть использованы как культуры ЭК различных направлений дифференцировки (ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла), так и ЭК сосудов с различной склонностью к развитию патологических состояний (к примеру, ЭК атерочувствительных коронарных или сонных артерий и ЭК атерорезистентной внутренней грудной артерии). Влияние молекулярной гетерогенности ЭК на патологические процессы может быть оценено по выраженности экспрессии генов или белков патофизиологически значимых молекулярных категорий (в частности, по количеству молекул, относящихся к тем или иным категориям, в составе перечня из определенного количества наиболее экспрессируемых молекул). Так как юкстакринное, паракринное и системное влияние дисфункциональных ЭК в значительной степени обусловлено их патологической активацией и выделяемыми в микроокружение и системный кровоток провоспалительными молекулами, также представляется целесообразным определение различий профилей цитокинов, выделяемых ЭК клапанов сердца, ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла. При этом следует отметить необходимость сопоставления данных, полученных при анализе генной экспрессии и при полуколичественном или количественном измерении собственно цитокинов в культуральной среде. Потенциальную патофизиологическую значимость гетерогенности дисфункциональных ЭК подчеркивают данные о возможности управления фенотипом иных клеточных популяций, составляющих элементы системы кровообращения – гладких миоцитов, фибробластов, клапанных интерстициальных клеток или адипоцитов [17], а также форменных элементов крови [18] при помощи выделяемых ЭК молекул (к примеру, провоспалительных цитокинов или стимулов различных направлений дифференцировки). Сокультивирование указанных клеточных популяций непосредственно с ЭК или с кондиционированной средой от ЭК способно из-

менять их фенотип с физиологического на патологический или в обратную сторону [17], что может быть использовано не только в патологической физиологии [19], но и в регенеративной медицине [7], а также в экспериментальной медицине, в том числе фармакологии [20]. Концепция использования эндотелиального секретома (совокупности выделяемых ЭК молекул) и феномена гетерогенности ЭК в тканевой инженерии и экспериментальной терапии при моделировании патологических состояний в настоящее время находится в состоянии развития.

Фенотипирование и характеристика выделяемых из биологических тканей ЭК (в особенности ЭК взрослых пациентов с сочетанием нескольких патологических состояний) требует детального анализа закономерностей пан-эндотелиальной дифференцировки, а также дифференцировки ЭК в клапанном, артериальном, венозном и микрососудистом направлениях, включая рассмотрение патологических последствий ее нарушения. Определение специфичных молекулярных признаков ЭК клапанов сердца, ЭК артерий, ЭК вен и ЭК микроциркуляторного русла является обязательным условием для моделирования воздействия повреждающих факторов и для последующего анализа вклада молекулярной гетерогенности ЭК в развитие дисфункции эндотелия.

Общие закономерности дифференцировки ЭК

Все ЭК имеют мезодермальное происхождение и независимо от направления своей дифференцировки с самого начала эмбрионального развития экспрессируют набор общих (пан-эндотелиальных) маркеров: белок межклеточных контактов VE-кадгерин (кодируемый геном *CDH5*), рецепторы к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGFR1, кодируемый геном *FLT1* и VEGFR2, кодируемый геном *KDR*), тирозинкиназные рецепторы TIE1 (кодируемый одноименным геном) и TIE2 (кодируемый геном *TEK*) и транскрипционные факторы FLI1 и ERG (также кодируемые одноименными генами) [21]. На ранней стадии эмбрионального развития (между E7.5 и E8.5 на модели эмбриона мыши) дифференцировка ЭК мыши индуцируется транскрипционным фактором ETV2 (принадлежащему к семейству ETS) по сигнальному пути циклического аденозинмонофосфата и протеинкиназы A [22]. Приблизительно на середине эмбрионального периода экспрессия ETV2 прекращается, и управление поддержанием и развитием эндотелиального фенотипа переходит под контроль конститутивно экспрессируемых пан-эндотелиальных транскрипционных факторов ERG и FLI1 (ERGB), которые также кодируются одноименными генами и принадлежат к семейству транскрипционных факторов ETS [21]. Делеция гена *Fli1* или *Erg* на стадии эмбрионального развития мыши является летальной [21]. Эндотелийспецифическая делеция

гена *Erg* у взрослых мышей не приводит к их гибели, однако приводит к нарушениям коагуляции – причем как к спонтанным тромбозам, так и к кровотечениям – а также к провоспалительной активации эндотелия, в то время как делеция *Fli1* в ЭК не приводит к развитию патологического фенотипа [23]. Сочетанная экспрессия генов *Erg* и *Fli1* у взрослых мышей и в ЭК человека необходима для экспрессии ряда других эндотелиальных транскрипционных факторов (*SOX17*, *TAL1*, *GATA2*, *HOPX*, *FOXC2*, *MEF2C* и *SOX7*) [21]. Таким образом, правомерно говорить о принципиальной важности транскрипционного фактора ETV2 для эмбрионального развития ЭК и о важности транскрипционных факторов ERG и FLI1 для функционирования ЭК во взрослом возрасте. Знания о транскрипционной регуляции ЭК (запуск экспрессии транскрипционного фактора ETV2 с последующей индукцией экспрессии транскрипционных факторов ERG и FLI1) используются для репрограммирования других клеточных популяций (в том числе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток) в эндотелиальном направлении дифференцировки [21]. Выполнение различных эндотелиальных транскрипционных программ (то есть экспрессия ключевых для функционирования ЭК наборов генов) требует сочетанного функционирования пан-эндотелиальных транскрипционных факторов ERG и FLI1 и транскрипционных факторов, специфичных для различных подтипов ЭК [24]. Далее следует рассмотреть особенности дифференцировки и фенотипа ЭК артерий, ЭК вен и ЭК капилляров.

Дифференцировка ЭК артерий и ЭК вен

Независимо от того, идет ли речь о формировании кровеносных сосудов *de novo* или о ветвлении новых кровеносных сосудов из уже имеющихся, дифференцировка ЭК артерий контролируется через сигнальный путь Notch посредством соответствующих транскрипционных факторов HEY1, HEY2 и HES1 (кодируемых одноименными генами), дифференцировка ЭК вен – через транскрипционный фактор COUP-TFII (кодируемый геном *NR2F2*), лимфатическая – через транскрипционный фактор PROX1 (также кодируемый одноименным геном) [25]. VEGF активирует ангиогенез, в то время как активация сигнального пути Notch замедляет формирование новых сосудов [26]. При этом роль данных сигнальных путей не ограничивается дифференцировкой в артериальном или венозном направлении, также подразумевая прямое влияние на клеточный цикл и метаболизм [27]. В процессе формирования новых кровеносных сосудов поток крови запускает иницируемый напряжением сдвига сигнальный путь Notch и синтез белка щелевых межклеточных контактов коннексина-37 (кодируемого геном *GJA4*) [27], что в совокупности индуци-

рует экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы CDKN1B (кодируемой одноименным геном), останавливающей клеточный цикл и активирующей экспрессию генов артериального направления дифференцировки [27]. Аналогичная связь замедления пролиферации и артериального направления дифференцировки ЭК наблюдается при развитии сердца, причем в этом случае для ее запуска в одиночных ЭК даже не требуется воздействия пульсирующего потока [28]. Эксперименты по отслеживанию дальнейшей дифференцировки указанных ЭК выявили формирование ими коронарных артерий [28]. Активация сигнального пути Notch ускоряла процесс дифференцировки ЭК в артериальном направлении, а гиперэкспрессия транскрипционного фактора COUP-TFII блокировала его [28]. ЭК на поздней стадии G1-фазы клеточного цикла являются более чувствительными к стимуляции трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), что выражается в более быстрой экспрессии артериоспецифичных генов в сравнении с клетками на ранней стадии G1-фазы в аналогичных условиях [29]. Исследования на карповых рыбах *Danio rerio* выявили активацию сигнального пути Notch на конце формирующегося кровеносного сосуда (то есть в «кончиковых ЭК», tip cells) и реципрокное повышение экспрессии хемокинового рецептора *sxcr4a* в следующих за «кончиковыми клетками» ЭК (stalk cells), что приводило к их присоединению к близлежащим артериолам и артериям [29]. Аналогичные молекулярные взаимодействия наблюдали в сетчатке мышей, где также наблюдали повышение экспрессии сигнального пути Notch, рецептора *Sxcr4* и ускоренную миграцию ЭК при формировании сосудов артериального русла [30]. Данные секвенирования одиночных клеток также продемонстрировали сходство транскрипционных профилей «кончиковых» ЭК с артериальным направлением дифференцировки и профилем генной экспрессии ЭК артерий, поддерживая гипотезу о происхождении последних [32]. Помимо сигнального пути Notch, остановка клеточного цикла и запуск артериальной транскрипционной программы в «кончиковых ЭК» сетчатки мышей и сплетениях коронарных сосудов также запускается при помощи сигнального пути VEGF-ERK (митоген-активируемой протеинкиназы) [30, 31]. Наиболее высокая экспрессия VEGF на стадии эмбрионального развития сетчатки и миокарда была выявлена именно в формирующихся артериях [31]. Искусственная индукция гиперэкспрессии VEGFR2 или Notch в отдельных ЭК останавливала клеточный цикл, замедляла интенсивность внутриклеточного метаболизма (в частности, опосредованного транскрипционным фактором MYC) и ускоряла их дифференцировку в артериальном направлении [28, 31]. В совокупности данные работы убедительно показывают

связь артериального направления эндотелиальной дифференцировки с остановкой или замедлением клеточного цикла ЭК в эмбриональном периоде, что соответствует экспериментальным наблюдениям медленной и недолгой пролиферации зрелых ЭК артерий в условиях организма человека (в отличие от условий *in vitro* после их выделения) [26]. Активно пролиферирующие ЭК характеризуются экспрессией генов венозного направления дифференцировки в раннем периоде G1-фазы клеточного цикла, в то время как ЭК с низкой пролиферативной активностью экспрессируют гены, кодирующие специфичные для артерий маркеры [33].

Транскрипционный профиль вен существенно отличается от такого в артериях; большинство данных о венозном направлении дифференцировки получено в результате экспериментов на эмбрионах лабораторных животных на ранних сроках развития [34]. Развитие вен подразумевает активацию фосфоинозитид-3-киназного сигнального пути и экспрессию транскрипционного фактора COUP-TFII [34]. К формированию первых вен эмбриона и у *Danio rerio*, и у лабораторных мышей приводит индукция генной экспрессии по сигнальному пути костных морфогенетических белков BMP/SMAD [34]. Данное открытие было сделано в результате идентификации веноспецифичной энхансерной последовательности гена рецептора В-типа к эфрину *Ephb4* и участков связывания белков SMAD1 и SMAD5, которые также регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференцировку в венозном направлении. Ген *Vmp4* характеризуется достаточно выраженной экспрессией в клетках вокруг ранних вен, также экспрессирующего ген соответствующего рецептора *Vmpr1a* [35]. Делеция генов *Smad4* или *Vmpr1a* в ЭК мышей приводила к потере экспрессии генов *Ephb4* и *Nr2f2* (кодирующего транскрипционный фактор COUP-TFII) и подавляла дифференцировку ЭК в венозном направлении [35]. Анализ участков связывания транскрипционного фактора COUP-TFII с энхансерными последовательностями ДНК показал его экспрессию в областях веноспецифичных энхансеров (большинство из которых располагалось недалеко от активно экспрессируемых генов клеточного цикла) и отсутствие таковой в областях артериоспецифичных энхансерных последовательностей [36]. При изучении развития головного мозга и аорты удалось выявить активно делящиеся ЭК с профилем генной экспрессии, характерным для дифференцировки в венозном направлении, что подтверждает гипотезу об ее связи с ускоренной пролиферацией [32].

Биомеханическое воздействие потока крови естественным образом способствует миграции ЭК в направлении вен, при этом в норме транскрипционная программа и профиль белковой экспрессии ЭК вынуждают их двигаться против направления

потока – то есть в направлении артерий [26]. Ингибирование сигнальных путей костных морфогенетических белков (в частности, активинового рецептора), эндоглина или SMAD4 частично блокирует врожденную склонность эндотелиальных клеток мигрировать против направления потока [37]. Такое генетическое или фармакологическое вмешательство приводит к развитию артериовенозных мальформаций, то есть к формированию прямых шунтов между артериями и венами в отсутствие формирования капилляров [38]. Было показано, что гиперэкспрессия эндоглина и белка *Dach1* усиливает исходную способность ЭК мигрировать против течения потока (то есть в артериальное, а не в венозное русло), причем искусственное повышение экспрессии белка *Dach1* приводит к усилению ангиогенного ветвления в артериальном русле и к повышению количества артериальных ветвей [39]. Потеря рецепторов WNT5A и WNT11 приводила к увеличению поляризации ЭК и их миграции против направления потока [40], что даже вызывало регрессию отдельных сплетений микрососудов внутри сосудистой сети [41]. Вероятно, фармакологическая индукция миграции ЭК в артериальное русло может рассматриваться как один из вероятных способов клеточно-ориентированной терапии ишемической болезни сердца, хронической ишемии головного мозга и заболеваний периферических артерий [39].

К типичным маркерам артериального направления дифференцировки ЭК принято относить транскрипционные факторы сигнального пути Notch (HEY1, HEY2 и HES1), белки щелевых контактов GJA4 и GJA5 (кодируемые одноименными генами), эфрин В2 (кодируемый геном *EFNB2*), семафорин 3G (кодируемый геном *SEMA3G*) и Notch-рецептор 4 (кодируемый геном *NOTCH4*) [42, 15], к типичным маркерам венозного направления дифференцировки ЭК – транскрипционный фактор COUP-TFII (кодируемый геном *NR2F2*), рецептор В-типа к эфрину EPHB4 (кодируемый одноименным геном) атипичный хемокиновый рецептор 1 (кодируемый геном *ACKR1*) и сосудистая молекула клеточной адгезии VCAM1 (кодируемая одноименным геном) [42]. В ЭК артерий особенно выражена экспрессия различных транскрипционных факторов, в ЭК вен и ЭК капилляров – экспрессия генов антиоксидантной защиты и трансэндотелиальных молекулярных транспортеров; это может быть использовано в разработке подходов к направленной доставке лекарственных препаратов и к повышению эффективности их проникновения через гематоэнцефалический барьер [43].

Дифференцировка ЭК капилляров

В сравнении с ЭК артерий и ЭК вен о развитии и регуляции функционирования ЭК капилляров из-

вестно существенно меньше. Исходно ЭК капилляров являются менее дифференцированными, чем ЭК артерий или ЭК вен; степень дифференцировки и транскрипционная программа ЭК капилляров в значительной степени определяется их анатомической локализацией, примером чего являются различия строения капилляров различных органов [44–47]. К примеру, ЭК капилляров головного мозга, формирующие гематоэнцефалический барьер, характеризуются плотными межклеточными контактами для ограничения транспорта молекул из крови, в то время как ЭК капилляров почечных клубочков имеет широкие «окна», называемые фенестрами, для обеспечения фильтрации крови в пространство Боумена-Шумлянского (начальный отдел почечных канальцев) [42]. Несмотря на то, что капилляры составляют абсолютное большинство кровеносных сосудов, единого маркера ЭК капилляров не было выявлено даже при помощи секвенирования одиночных клеток и применения эпигенетических подходов [42]. Такие результаты могут быть связаны с тем, что ЭК внутри одного капилляра располагаются вдоль «артериовенозного градиента», вследствие чего их фенотип и транскрипционная программа изменяются соответствующим образом; данный феномен был впервые выявлен при изучении ЭК капилляров головного мозга и далее подтвержден при исследовании ЭК капилляров сердца [44], а также ЭК капилляров эмбрионов мышей и человека [45–47]. Интересно, что клетки стенки сосудов микроциркуляторного русла не показывают подобной транскрипционной закономерности; к примеру, гладкие миоциты артериол резко сменяются перицитами на границе артериол и капилляров и у мышей, и у человека [48]. Потеря контактов между перицитами и ЭК также ассоциирована с утратой ЭК капиллярного фенотипа и приобретения ими фенотипа, характерного для вен [49].

В то время как ЭК артерий и ЭК вен различных органов морфологически и функционально сходны между собой, эндотелий капилляров отличается значительным разнообразием, что позволяет условно разделить капилляры на три морфологических подтипа: непрерывные, фенестрированные (окончатые) и прерывистые [42]. Капилляры непрерывного подтипа, характерные для головного мозга, сердца и крупных артерий, имеют плотные межэндотелиальные контакты для минимизации проницаемости сосудов и тщательной регуляции водно-солевого обмена между кровью и тканями [42]. Фенестрированные капилляры, имеющие длинные и широкие «окна»-фенестры в плазматической мембране ЭК, наблюдаются в почечных клубочках (где обеспечивают надлежащую фильтрацию крови при образовании первичной мочи в сочетании с регуляцией кислотно-основного, водно-солевого и электролитного обмена), в ворсинках кишечника

(способствуя всасыванию питательных веществ) и в поджелудочной железе (обеспечивая метаболизм и выделение гормонов) [42]. Прерывистые капилляры со значительными промежутками между ЭК обеспечивают экстравазацию липопротеиновых и кальципротеиновых частиц, а также миграцию гемопоэтических и иммунных клеток и присутствуют в печени, костном мозге и селезенке [42].

В отличие от ЭК артерий и ЭК вен, ЭК капилляров обладают достаточно большим потенциалом для ремоделирования и адаптации к изменению функционирования различных органов, в том числе в патологических условиях [50, 51]. Это находит свое отражение при различных патологиях: в частности, при кавернозных мальформациях головного мозга наиболее выраженные транскрипционные изменения происходят именно в ЭК капилляров, в то время как ЭК артерий остаются интактными [52]. В особенности изменчив молекулярный профиль ЭК синусоидных капилляров печени, которые постоянно подвергаются воздействию тех или иных факторов метаболического или токсического стресса (в частности, при химической трансформации ксенобиотиков), в том числе в результате транзитной бактериемии (временного проникновения в кровотоки представителей кишечной микрофлоры и ее белков) [53]. Тканеспецифический профиль ЭК также определяется экспрессией различных транскрипционных факторов. К примеру, ЭК почечных клубочков экспрессируют транскрипционные факторы TBX3, GATA5, PBX1 и PRDM1 [54], ЭК синусоидных капилляров печени – транскрипционные факторы GATA4, MEIS2 и c-MAF, рецептор маннозы С-типа (MRC1, MMR), стабиллин-1 и стабиллин-2 [50, 53], ЭК капилляров миокарда – транскрипционный фактор WT1 [55], а ЭК капилляров альвеол – транскрипционные факторы TBX2, TCF4 и SOX37 [15, 56], при этом ЭК аэроцитарного подтипа экспрессируют карбоангидразу 4 (кодируемую геном *CAR4*), рецептор типа В к эндотелину (кодируемый геном *EDNRB*), а канонические ЭК капилляров альвеол – рецептор к асперину (кодируемый геном *APLNR*) [56]. Развитие ЭК аэроцитарного подтипа в значительной степени зависит от выделения VEGF альвеолоцитами 1 типа [56]. ЭК капилляров головного мозга отличаются высокой экспрессией белка плотных контактов клаудина-5 [57]. Хотя единый маркер капиллярного направления дифференцировки так и не был достоверно идентифицирован, к типичным маркерам ЭК капилляров можно отнести упомянутую выше карбоангидразу 4 (*CAR4*), белок-регулятор клеточного цикла RGCC (кодируемый одноименным геном), транскрипционный фактор HEY1 (кодируемый одноименным геном) и активируемый протеазами рецептор PAR4 (кодируемый геном *F2RL3*) [57].

Наибольшие различия генной экспрессии наблюдаются между ЭК артерий и ЭК вен; микрокластеризация ЭК артерий, ЭК артериол, ЭК капилляров, ЭК венул и ЭК вен при секвенировании одиночных клеток соответствует различиям биомеханических параметров потока, значений артериального давления и биохимических параметров газового состава циркулирующей крови в этих сосудах [50]. Тем не менее, несмотря на все вышеуказанные различия между ЭК артерий, ЭК вен и ЭК капилляров, молекулярная гетерогенность эндотелия различных направлений дифференцировки существенно ниже таковой в различных органах, поскольку при секвенировании одиночных клеток ЭК артерий, ЭК вен, ЭК капилляров и ЭК лимфатических сосудов относятся к единому макрокластеру независимо от органа [50].

Дифференцировка и функционирование ЭК различных органов

Общие закономерности органоспецифичности ЭК

Во взрослом организме структурное и фенотипическое разнообразие ЭК между тканями и органами является следствием различия функций, необходимых для поддержания местного гомеостаза [43]. Исследование 11 органов крысы [50] и 12 органов мыши [58] при помощи транскриптомного анализа одиночных клеток привело к созданию атласа молекулярной гетерогенности ЭК в физиологических условиях [50]. К примеру, ЭК печени и селезенки характеризуются более выраженной экспрессией генов сигнальных путей иммуномодуляции и расщепления макромолекул, а ЭК сердца и скелетных мышц – экспрессией генов трансмембранных транспортеров [50]. Экспрессия генов в ЭК различных тканях зависит от различных транскрипционных факторов и связанных с ними генных сетей [50]. В частности, в ЭК печени и селезенки более экспрессированы транскрипционные факторы семейства GATA и активируемые ими гены, в ЭК легких – транскрипционный фактор *Foxf1* и связанные с ним гены, а в ЭК скелетных мышц – сигнальный путь *Prarg* (рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма) [50].

Принято считать, что ЭК различных органов (сердца, головного мозга, легких, печени и мышц) имеют тканеспецифичные маркеры, хотя их несоответствие между различными исследованиями пока что ограничивает их патологическую ценность. Тем не менее, наличие органоспецифичных подтипов ЭК в целом сомнений не вызывает [50, 58]. Органоспецифичная специализация ЭК кровеносных сосудов более выражена, чем ЭК лимфатических сосудов, которые при секвенировании одиночных клеток формируют единый кластер вне зависимости от анатомического расположения [58]. Гетерогенность ЭК в значительной

степени обусловлена различными транскрипционными программами ЭК капилляров, имеющих существенные различия в зависимости от органа, в то время как ЭК артерий и ЭК вен различных органов более схожи между собой [50]. Старение головного мозга также больше влияет на ЭК капилляров, чем на ЭК артерий или ЭК вен [59]. Профили генной экспрессии ЭК органов со специализированными капиллярами (головной мозг, печень, легкие и почки) имеют значительные различия, в то время как физиологические транскрипционные программы ЭК сердца, скелетных мышц, диафрагмы, молочной железы и жировой ткани частично пересекаются [51, 60]. Хотя ЭК различных органов имеют одни и те же сигнальные пути индивидуального развития (включая сигнальные пути метаболизма и цитокинового ответа), экспрессия регулируемых данными путями генов между органами существенно различается [50, 58]. Внутри одного органа ЭК также обладают выраженной молекулярной гетерогенностью: к примеру, внутри коркового и мозгового слоев почки были детектированы 24 различные субпопуляции ЭК [61]; аналогичные результаты были получены при анализе ЭК капилляров различных отделов легкого [15]. Далее будут рассмотрены особенности ЭК сосудов некоторых жизненно важных органов.

Сердце

ЭК коронарных артерий развиваются в результате конвергентной дифференцировки предшественников ЭК из двух различных источников: венозного синуса (ЭК которого в основном формируют сосуды эпикарда) и выстилающего камеры сердца эндокарда (ЭК которого главным образом образуют сосуды межжелудочковой перегородки и миокарда) [31, 62]. При этом формирование новых кровеносных сосудов ЭК венозного синуса управляется по сигнальному пути VEGF-C при участии транскрипционных факторов семейства SMAD, а ЭК эндокарда – по сигнальному пути VEGF-A [35, 62]. В процессе развития сердца ЭК венозного синуса и ЭК эндокарда дифференцируются в ЭК коронарных артерий, вен и капилляров [62]. После рождения желудочки сердца подвергаются быстрому развитию; трабекулярный миокард (не содержащий большого количества сосудов в процессе эмбриогенеза) становится компактным и подвергается активной Notch1-DLL4-зависимой васкуляризации за счет миграции ЭК эндокарда [31], активно экспрессирующих VEGFR3. Кроме того, в эксперименте на взрослых мышях была показана возможность ускорения формирования кровеносных сосудов миокарда за счет индукции гиперэкспрессии генов *VEGFB* и *KDR* (VEGFR2) [63]; реактивация зависимого от ЭК эндокарда ангиогенеза внутри миокарда также осуществлялась путем гиперэкспрессии гена

ВМР2. Взрослые ЭК коронарных артерий, однако, теряют «молекулярные отпечатки», характерные для их предшественников (ЭК венозного синуса и ЭК эндокарда эмбриона) [64]. Анализ дифференцировки ЭК сердца мыши и человека и сопутствующего ангиогенеза показал сходство данных процессов у обоих видов [64], что свидетельствует о правомерности использования лабораторных мышшей как физиологической и патофизиологической модели васкуляризации сердца.

Легкие

В физиологическом состоянии альвеолы человека окружены плотной сетью капилляров для обеспечения эффективного газообмена. ЭК сосудов микроциркуляторного русла легкого классифицируются на аэроцитарный и общий подтипы, оба из которых морфологически отличаются от ЭК капилляров бронхов [15]. Развитие альвеол в процессе позднего эмбриогенеза сопровождается появлением капилляров, сформированными *CAR4*-положительными ЭК аэроцитарного подтипа, перемежающихся с капиллярами, выстланными каноническими ЭК [15, 56]. Ген *CAR4* кодирует карбоангидразу 4, катализирующую реакцию обратимой гидратации углекислого газа (CO_2) до бикарбоната (HCO_3^-) и протонов (H^+). ЭК аэроцитарного подтипа обладают малой толщиной и большой длиной и анатомически колокализированы с респираторными альвеолоцитами I типа, имеющими неправильную форму, тонкий слой цитоплазмы и относительно небольшое количество органелл [15]. В таких ЭК особенно выражена экспрессия генов клеточной адгезии (в том числе рецептора ЭК для лейкоцитов *ICAM1*) и *EDNRB* (рецептора *B-типа к эндотелину*); сочетание этих анатомических и молекулярных особенностей обуславливает уникальность капиллярных ЭК аэроцитарного подтипа для легких и их специализацию для газообмена и обеспечения миграции лейкоцитов [15, 56]. Напротив, ЭК общего подтипа локализованы в толстых участках легочной стромы, обладают выраженной экспрессией генов сигнальных путей вазореактивности и функционируют как специализированные стволовые клетки или клетки-предшественники, обеспечивающие регенерацию капилляров альвеол в физиологических и патологических условиях [15]. В свою очередь, ЭК бронхов человека характеризуются повышенной экспрессией генов компонентов ВКМ, фенестрации и клеточного цикла в сравнении с ЭК альвеол [65].

Анализ траекторий развития ЭК альвеол при помощи флюоресцентного мечения показал, что в процессе альвеолярного развития и при повреждении легких во взрослом возрасте [15] предшественниками ЭК аэроцитарного подтипа являются классические ЭК, происходящие из легочного ствола [15, 56].

Поскольку делеция гена *Vegf* приводит к снижению количества ЭК аэроцитарного подтипа, но не влияет на классические ЭК легких, можно сделать вывод о необходимости синтеза VEGF альвеолоцитами для надлежащего развития и поддержания аэроцитарного фенотипа [56]. Дифференцировка ЭК аэроцитарного подтипа также является обязательным условием для адекватного формирования легочной ткани, поскольку недостаточное их количество в результате делеции гена *Vegf* у мышшей приводит к избыточному увеличению объема альвеол [56]. Все подтипы ЭК, ответственные за формирование капилляров альвеол у мышшей (в том числе *CAR4*-положительные ЭК аэроцитарного подтипа), также наблюдаются и у человека на аналогичных сроках эмбрионального развития [15]. При развитии аденокарциномы легкого или тяжелой формы COVID-19 происходит гибель ЭК аэроцитарного подтипа и формирование промежуточной популяции с сочетанной экспрессией маркеров канонических ЭК альвеол и ЭК аэроцитарного подтипа [15]. При бронхолегочной дисплазии в ЭК аэроцитарного подтипа наблюдается повышенная экспрессия гена *INHBA*, кодирующего α -цепь β -ингибина (компонента сигнального пути TGF- β), а также сопряженный с развитием фиброза эндотелиально-мезенхимальный переход [66]. Именно у пациентов с бронхолегочной дисплазией, а также с хронической обструктивной болезнью легких [67] было показано, что большинство патологических изменений происходит именно в ЭК капилляров, а не в ЭК артерий или ЭК вен (иными словами, именно ЭК капилляров содержат условный «транскрипционный резервуар» эндотелиальной пластичности) [66]. Аналогичные выводы были получены при анализе патологических изменений генной экспрессии в ЭК капилляров головного мозга мышшей и пациентов с болезнью Альцгеймера, ответственных за формирование гематоэнцефалического барьера [59].

Почки

Почки характеризуются большим разнообразием ЭК, которые обладают принципиальной значимостью для регуляции артериального давления, фильтрации макромолекул и электролитов, а также противодействия развитию местного воспаления [68]. Данные функции распределены между ЭК различных структур почки: ЭК капилляров почечных клубочков в большей степени выполняют барьерную функцию, в то время как ЭК капилляров почечных канальцев отвечают за абсорбцию и секрецию жидкости и макромолекул [68]. ЭК коркового вещества отличаются высокой экспрессией гена *Igfbp3* (кодирующего один из белков, связывающий инсулиноподобный фактор роста) и *Npr3* (кодирующего один из рецепторов к натрийуретическому пептиду), в то

время как ЭК мозгового вещества имеют высокую экспрессию гена *Igf1* (кодирующего инсулиноподобный фактор роста) и *Cd36* (кодирующий один из тромбоцитарных гликопротеинов). В свою очередь, ЭК почечных клубочков характеризуются повышенной экспрессией гена *Ehd3* (кодирующего один из ЕН-домен-содержащих белков), *Cyp4b1* (кодирующего цитохром Р450 4В1) и *Tspan7* (кодирующего мембранный белок тетраспаннин-7) [61]. При моделировании патологических условий путем острой водной депривации наиболее выраженные транскрипционные изменения отмечаются в ЭК мозгового вещества, где с целью повышения клеточной выживаемости и эффективности концентрации мочи повышается экспрессия генов, ответственных за окислительное фосфорилирование [61]. Индуцированный у мышей нефрит вызывал провоспалительную активацию эндотелия, в отличие от сахарного диабета [69].

Влияние пола и возраста на гетерогенность ЭК

Взрослые самцы и самки мышей имеют значительные различия в профиле генной экспрессии и распределении эндотелия по субпопуляциям в головном мозге, сердце и легких [58]. Одним из наиболее ярких примеров таких гендерных различий является экспрессия гена *Lars2*, кодирующего митохондриальную лейцил-тРНК-синтетазу. При сравнении 3-месячных и 18-месячных мышей также отмечалось выраженное увеличение экспрессии гена *Lars2* у молодых самцов в сравнении с возрастными самцами (у которых наблюдалась повышенная экспрессия генов *S100a8* и *S100a9*) и с самками [70]. Однако в иных органах профиль экспрессии генов ЭК у самцов и самок мышей значимо не отличался.

Значительно более выраженными являются возраст-зависимые изменения эндотелиального фенотипа. Сравнение транскриптомов ЭК сердца 3-месячных и 18-месячных мышей выявило нарушения паракринной регуляции между ЭК и фибробластами сердца (в частности, подавление ангиогенной активности ЭК синтезируемыми фибробластами серпинами, ингибиторами сериновых протеаз), а также молекулярные признаки провоспалительной активации ЭК у возрастных животных [71]. Транскриптомный анализ ЭК головного мозга молодых (2-3 месяца) и возрастных (18–20 месяцев) мышей также выявил активацию провоспалительных генов (*Arhgap5*, *Pak2*, *Rdx*, *Gng5*, *Cdkn1a*, *Hnnpk*), генов компонентов гематоэнцефалического барьера (*Afdn*, *Cttna1*, *Iqgap1*, *Cgn11*, *Nedd4*, *Ocln*) и генов метаболизма (*Cox6c*, *Cox7b*, *Ucp2*, *Hmgcs2*, *Peal5a*) в ЭК капилляров возрастных животных [59]. ЭК общего подтипа микрососудов легких возрастных мышей (в отличие от ЭК аэроцитарного подтипа) также имели повышенную экспрессию фактора фон

Виллебранда [15]. Более широкий анализ ЭК 5 различных органов возрастных (18-месячных) мышей показал повышенную экспрессию генов иммунного ответа в сравнении с молодыми мышами [72]. В совокупности эти данные позволяют предположить гетерогенность различных популяций ЭК в процессе старения и вклад данного феномена в развитие артериальной гипертензии, атеросклероза и болезни Альцгеймера. Именно вкладу молекулярной гетерогенности ЭК в развитие патологических состояний и будут посвящены последующие разделы анализа современного состояния проблемы.

Вклад гетерогенности ЭК в развитие патологических состояний

Характерной чертой ряда заболеваний является изменение относительного соотношения различных подтипов ЭК. В частности, образцы кожи пациентов с атопическим дерматитом или псориазом содержат повышенное количество и большую долю ЭК посткапиллярных венул [73]. У пациентов с идиопатическим фиброзом легких повышена доля ЭК в околобронхиальной ткани в сравнении с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких или условно здоровыми субъектами, при этом в участках высокой концентрации ЭК наблюдается бронхиолизация (формирование эктопических очагов эпителия малых дыхательных путей в альвеолах) и фиброз [74]. Развитие ишемии миокарда вызывает тенденцию к преобладанию определенных клонов ЭК [75], которые имеют повышенную экспрессию гена мембрансвязанного белка *Plvap*, регулирующего пролиферацию и ангиогенез [75]. Аналогичный процесс наблюдается при регенерации аорты [76] и печени [77] после повреждения, при этом молекулярный профиль ЭК может несколько изменяться – в частности, в крупных сосудах печени наблюдается повышение доли CD157-положительных ЭК [77], а в аорте – ЭК, экспрессирующих прогениторный маркер *Lyba/Scal* и транскрипционный фактор *Aft3* [76]. В ЭК цирротической печени также можно выделить специфические популяции, в которых преобладает экспрессия генов компонентов ВКМ и провоспалительных цитокинов [78]. Следует отметить, что с повышением экспрессии генов провоспалительных цитокинов ассоциированы даже относительно легкие изменения, ассоциированные с турбулентным потоком в дуге или бифуркации аорты [79] или развитием атеросклеротических бляшек [80].

Важную роль в обеспечении гетерогенности эндотелия *in vivo* имеет контекст-зависимое воздействие различных провоспалительных стимулов на ЭК. При ламинарном потоке в ЭК наблюдается повышенная экспрессия атеропротективных транскрипционных факторов KLF2 и KLF4, при турбулентном потоке – провоспалительных транс-

крипционных факторов NF-κB, AP1, STAT1 и TEAD1 [81]. Было показано, что введение провоспалительного агента оксазона в периферические лимфоузлы мышей приводит к повышению экспрессии провоспалительных генов *Sele* и *Cxcl9* в ЭК венул [82]; аналогичная провоспалительная активация была выявлена в ЭК аэроцитарного подтипа легких мышей [66]. При болезни Альцгеймера в ЭК наблюдается повышенная экспрессия генов МНС I класса [83], а при легочной гипертензии – генов МНС II класса [84]. Провоспалительная активация ЭК является типичным явлением в аорте ApoE-нокаутных мышей по причине турбулентного потока, постепенно развивающегося вследствие атеросклероза [79]. Архетипичным и для ЭК, и для воспаления процессом является ангиогенез, активность которого существенно изменяется при различных патологиях. Развитие системного склероза сопровождается снижением экспрессии генов, обеспечивающих формирование капилляров [85], а гипероксия – повышением экспрессии генов, кодирующих анти-ангиогенные молекулы [66]. Напротив, активация про-ангиогенных генов наблюдается при болезни Альцгеймера [83], циррозе печени [86] и отдельных подтипах ЭК капилляров при легочной гипертензии [84]. При этом в цирротической печени данная активация зависела от пораженного сегмента и была ограничена синусоидными ЭК [86]. В большинстве случаев физиологический ангиогенез подразумевает формирование базальной мембраны, которое напрямую зависит от синтеза компонентов ВКМ. Повышение в ЭК экспрессии генов, кодирующих белки ВКМ, наблюдается при циррозе печени [86], злокачественных опухолях (к примеру, раке легкого [87] и раке простаты [81]) и системном склерозе [85].

Еще одним молекулярным источником гетерогенности ЭК является эндотелиально-мезенхимальный переход, который происходит с различной интенсивностью при разных патологических процессах, включая патологии системы кровообращения [88], в частности, кальцинирующий аортальный стеноз [89], атеросклероз в крупных артериях человека [80] и атеросклероз аорты мышей, вызванный турбулентным потоком [79] или сочетанием врожденной гиперлипидемии и богатой липидами диеты у ApoE-нокаутных (ApoE^{-/-}) мышей [90]. Активация генов синтеза ВКМ через 7 дней после индуцированного инфаркта миокарда у мышей отражала идущий эндотелиально-мезенхимальный переход, приводя к увеличению доли клеток с переходными формами [91]. При этом в модели постишемической дисметаболической дисфункции эндотелия эндотелиально-мезенхимальный переход был обратимым [91], в отличие от модели атеросклероза – вероятно, вследствие хронического, а не острого воздействия стимула [79, 80, 90].

Потеря тканеспецифичных функций ЭК может приводить к нарушению гомеостаза соответствующих органов, в то время как восстановление органотипических сигналов может ускорить процесс восстановления. Исследования на различных моделях повреждения легких мышей показали, что внутривенное введение ЭК микрососудов легких способствовало регенерации легочной ткани, в то время как введение ЭК синусоидных капилляров печени не вызывало подобного эффекта [92]. Утрату экспрессии тканеспецифичных маркеров ЭК капилляров (к примеру, соответствующих транскрипционных факторов), а также вазомоторных и метаболических сигналов можно наблюдать при длительном культивировании ЭК из различных тканей и органов (к примеру, сердца, печени, легких или почек) [93]. Сходные молекулярные последствия наблюдаются при циррозе печени, который приводит к снижению экспрессии транскрипционных факторов c-Maf и GATA4 и потере ЭК синусоидных капилляров печени тканеспецифичного транскрипционного профиля [53]. Это, в свою очередь, приводит к патологической капилляризации, потере прерывистости и фенестр в ЭК и усугублению печеночной недостаточности [78]. ЭК центральных вен печеночных долек и воротной вены при циррозе печени также теряют характерный фенотип и подвергаются дедифференцировке с приобретением общих веноспецифических маркеров ЭК, подтверждая гипотезу о патологическом влиянии выраженных патологий органов на исходную гетерогенность эндотелия [78]. Сравнительный анализ молекулярных профилей ЭК нормальных и фиброзированных легких не выявил выраженной потери тканеспецифичного фенотипа ЭК артерий, ЭК вен и ЭК капилляров, однако обнаружил атипичную популяцию расположенных в околобронхиальной ткани ЭК, экспрессирующих маркеры дифференцировки в венозном направлении [74]. Данные наблюдения подтверждают большую чувствительность специализированных ЭК капилляров различных органов к патологическим воздействиям в сравнении с ЭК артерий и ЭК вен.

Влияние микроокружения на гетерогенность ЭК при патологических состояниях

Влияние биомеханических факторов

ЭК обладают достаточно высокой пластичностью, позволяющей им адаптироваться к физиологическим потребностям различных тканей и одновременно обуславливающей наличие молекулярного резервуара гетерогенности. Тканеспецифичные эндотелиальные транскрипционные программы часто регулируются по сигнальному пути Wnt и транскрипционными факторами семейств GATA, HOX и LIM [32]. Из внешних стимулов на гетерогенность ЭК капилляров различных органов наи-

более выраженным влиянием обладает напряжение сдвига, жесткость окружающих тканей и состав органоспецифичного ВКМ [94]. В частности, мягкие ткани печени характеризуются напряжением сдвига величиной 4-6 дин/см² и жесткостью ВКМ в 6 кПа, которое способствует увеличению экспрессии CD31 и механосенсорных ионных каналов Piezo1, TRPV2 и TRPV4, а также фенестрации ЭК синусоидных капилляров [94]. Помимо биомеханического воздействия, экспрессия механосенсорных ионных каналов Piezo1, TRPV2 и TRPV4 модулируется монооксидом азота (NO), вазопрессинном и апелином [95]. Ткани головного мозга также обладают низкой жесткостью, но высоким напряжением сдвига [96]. Формирование тканеспецифичной проницаемости или плотных межэндотелиальных контактов в значительной степени зависит от уровня экспрессии белка PLVAP, ассоциированного с везикулами плазмалеммы и способствующего фенестрации ЭК, и рецептора к нетрину UNC5B, способствующего формированию плотных контактов [97]. Данные сигнальные пути играют ведущую роль в определении органоспецифичной микрососудистой проницаемости [97]. К примеру, в ЭК капилляров головного мозга с плотными контактами отмечается преобладание экспрессии UNC5B над PLVAP, а в ЭК капилляров желез внутренней секреции с фенестрированным эндотелием наблюдается обратная ситуация [97].

Органоспецифичность ЭК капилляров в значительной степени определяется качественным и количественным составом ВКМ, поскольку выделение ЭК сопровождается быстрой утратой большинства органотипических сигнатур [32]. Культивирование ЭК в условиях потока и их сокультивирование со стромальными клетками того же органа имитирует естественное напряжение сдвига и приводит к частичному восстановлению веноспецифичных признаков [32]. Выделение органоспецифичных ЭК и их сокультивирование в выделенном из других органов ВКМ приводит к приобретению ими признаков ЭК данных органов [32]. К примеру, ЭК из надпочечников приобретают фенестры при культивировании на почечном матриксе [32]. ЭК капилляров головного мозга мыши экспрессируют компонент гематоэнцефалического барьера Р-гликопротеин в присутствии матрикса, выделенного из головного мозга, но не легких, почек или печени [32]. В присутствии астроцитов ЭК капилляров головного мозга формируют межклеточные контакты высокой плотности, характерные для гематоэнцефалического барьера [32]. Заселение децеллюляризованного ВКМ печени ЭК пупочной вены человека вызывало экспрессию некоторых специфичных для печени маркеров ЭК (в частности, Lyve1) [98]. На основании вышеуказанного можно предположить, что патологические

изменения ВКМ (к примеру, фиброз) способствуют развитию дисфункции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [99]. Сохранение адаптивного потенциала ЭК капилляров является одной из обязательных предпосылок для сохранения гомеостаза различных органов, играя важную роль в обеспечении целостности гематоэнцефалического барьера и водно-солевого обмена в головном мозге, поддержании белкового и ионного баланса в почечных клубочках, всасывании питательных веществ в кишечнике и метаболизме питательных веществ и метаболитов в печени.

Влияние биохимических (юкстакринных и паракринных) факторов

Окружающие ЭК клеточные популяции и сами ЭК обладают реципрокным и контекст-зависимым воздействием друг на друга, а юкстакринные или паракринные взаимодействия паренхиматозных клеток и ЭК играют ключевую роль в приобретении последними тканеспецифичного фенотипа. К примеру, паракринные взаимодействия между опухоль-ассоциированными макрофагами и ЭК приводят к стимуляции ангиогенеза и ускорению метастазирования [X51]. Аналогичный про-ангиогенный эффект, ассоциированный с дестабилизацией фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, наблюдался и при взаимодействии миелоидных клеток и ЭК в рамках сигнального пути PDGF/PDGFRB [80]. Напротив, сокультивирование кондиционированной среды от фибробластов сердца возрастных крыс с ЭК снижало их ангиогенную активность [71]. Субпопуляции ЭК сердца экспрессируют ряд генов, специфичных для кардиомиоцитов, а экспрессия ЭК синусоидных капилляров печени относительно схожа с таковой у близлежащих гепатоцитов [58]. Функциональные последствия данных молекулярных взаимодействий в значительной степени остаются неясными; известно, что экспрессия ЭК капилляров головного мозга в значительной степени зависит от паракринного взаимодействия нижележащих перicyтов и изменяется после их гибели, сопровождающей развитие нейродегенеративных заболеваний [49].

Выделяемые ЭК ангиокринные факторы играют важную роль в функционировании (в частности, в пролиферации и метаболизме) окружающих клеток [100]. Выделение лиганда Wnt2 (увеличивающееся по направлению от периферии к центру печеночных долек) [53] и гепатоцитарного фактора роста (HGF) ЭК синусоидных капилляров печени ускоряет ее регенерацию [101]. Выделяемый гепатоцитами стромально-клеточный фактор (SDF-1 α /CXCL12) способствует экспрессии способствующих регенерации печени ангиокринных факторов в результате взаимодействия с эндотелиальным рецептором CXCR7 [92], в то время как хронизация

активации рецептора CXCR4 хемокином CXCL12 увеличивает экспрессию профибротических факторов TGF- β и эндотелина-1 [92]. Данный пример показательно иллюстрирует молекулярную пластичность ЭК синусоидных капилляров печени и ее важность для поддержания гомеостаза, репаративных и патологических процессов данного органа. Выделение эпидермального фактора роста, костных морфогенетических белков, лигандов семейства Wnt и MMP-14 ЭК легочной ткани способствует восстановлению альвеол [101], а выделение нейрегулина-1, агрина и лиганда сигнального пути Notch DLL4 ЭК капилляров миокарда ускоряет его регенерацию [101]. Восстановление тканей головного мозга после ишемического повреждения в значительной степени обеспечивается выделяемыми соответствующими ЭК нейротрофином-3 (NT3), нейротрофическим фактором мозга (BDNF), бетацеллюлином (BTC), серпином F1 (SERPIN1/PEDF) и лигандом сигнального пути Notch Jagged1 (JAG1) [101]. Говоря о метаболической гетерогенности эндотелия, также следует отметить то, что транспорт липидов и глюкозы из циркулирующей крови в ткани и органы зависит от молекулярного профиля мембранных транспортеров ЭК капилляров, состав которых существенно различается между различными органами [102]. Метаболизм сердца, печени, поджелудочной железы, скелетных мышц и жировой ткани в большей степени зависит от жирных кислот [103], метаболизм головного мозга – от глюкозы и эффективности ее транспорта [104].

В печени важную роль в регуляции фенотипа ЭК синусоидных капилляров играет костный морфогенетический белок 9 (BMP9), выделяемый звездчатыми клетками (также называемыми клетками Ито), который связывается с соответствующими рецепторами BMPR2 и ACVR1 (активновым рецептором) на мембране ЭК и индуцирует экспрессию транскрипционных факторов GATA4 и c-Maf [53, 105]. Стимуляция ЭК синусоидных капилляров печени *in vitro* рекомбинантным BMP9 поддерживает формирование фенестр и экспрессию транскрипционного фактора GATA4 [53]. Помимо костных морфогенетических белков, звездчатые клетки и холагиоциты выделяют и ряд других молекул, модулирующих функционирование ЭК синусоидных капилляров: VEGF-B, VEGF-C, TGF- β), матриксные металлопротеиназы, ангиопоэтиноподобные белки (ANGPTL1 и ANGPTL4) и тромбоцитарные факторы роста (PDGF) [105]. В дополнение к VEGF-A и VEGF-B резидентные макрофаги печени (клетки Купфера) продуцируют тромбоспондины и эпирегулин (EREG), также поддерживающие гомеостаз синусоидных ЭК печени. Сокультивирование звездчатых клеток печени и ЭК после их выделения из пораженной

циррозом печени ускоряет синтез коллагена звездчатыми клетками [78].

В почках структурно-функциональная (в том числе метаболическая) специализация ЭК поддерживается за счет тщательного регулируемого взаимодействия между факторами роста (VEGF-A и VEGF-B) и соответствующими пан-эндотелиальными рецепторами (VEGFR1 и VEGFR2) [54, 61], а также апелина и соответствующих рецепторов (APLNR) [106]. Подоциты почечных клубочков выделяют большое количество VEGF-A, костных морфогенетических белков, ANGPTL1, ANGPTL4, тромбоспондина и семафоринов, которые в совокупности индуцируют экспрессию транскрипционных факторов TBX3, GATA5, PRDM1 и PBX1 и способствуют формированию фенестр в высокоспециализированных капилляров почечных клубочков [54, 61]. Эпителиальные клетки проксимальных канальцев почек также выделяют VEGF-B, PDGF-C, ANGPTL3 и тромбоспондины, резидентные макрофаги почек – VEGF-B, PDGF-C и TGF- β , а интерстициальные клетки почек – VEGF-B, PDGF-A, MMP2 и MMP14, регулирующие метаболизм и ангиогенные функции околоканальцевых капилляров [51]. В то же время остается неясным, какие качественные и количественные сочетания данных молекул управляют дифференцировкой ЭК почечных капилляров и поддерживают их гетерогенность.

В отношении ЭК микроциркуляторного русла других внутренних органов следует отметить ЭК желез внутренней секреции, продуцирующих гормоны стероидной природы (яичников, яичек, надпочечников и плаценты), которые экспрессируют рецептор к прокинетицину-1 и вследствие этого отвечают на воздействие прокинетицина-1 и VEGF-A [107]. В свою очередь, ЭК головного мозга также характеризуются селективным ответом рецептора FGFR1 на FGF-4, а не на FGF-2 [108], в то время как выделение Wnt7a нейроэпителиальными клетками [109] и лиганда Sonic hedgehog (SHH) астроцитами усиливает экспрессию клаудинов и окклюдинов (белков плотных межэндотелиальных контактов) содействует поддержанию гематоэнцефалического барьера [110]. Выделяемые кардиомиоцитами факторы регулируют синтез агрина и нейрегулина ЭК микроциркуляторного русла миокарда [111], а механическое растяжение легких и содержание кислорода в них – выделение ЭК капилляров альвеол BMP-4 и эпидермального фактора роста, способствующих регенерации легочной ткани [112].

Помимо околососудистых и стромальных клеток, ЭК взаимодействуют с тканеспецифичными резидентными иммунными клетками (в частности, клетками Купфера и альвеолярными макрофагами) и форменными элементами крови (нейтрофилами,

лимфоцитами, моноцитами и тромбоцитами). В физиологических условиях целостный эндотелий препятствует аберрантной инфильтрации тканей циркулирующими иммунными клетками, а также патологической активации комплемента [113]. Инфекции, опухолевый рост и повреждение тканей индуцируют каскад событий, требующих участия тканеспецифичных ЭК сосудов микроциркуляторного русла в обеспечении миграции иммунных клеток в пораженные воспалением органы за счет выделения ими ангиокинов [100]. Ответ ЭК на провоспалительные стимулы также в значительной степени определяется специфичными для каждого органа взаимодействиями: к примеру, ЭК легких при воспалении активно выделяют ангиокринный фактор RSPO3, который индуцирует разрешение воспаления альвеолярными макрофагами [114], а ЭК скелетных мышц секретируют лактат, стимулирующий поляризацию макрофагов и регенеративный ответ при мышечных повреждениях [115]. Взаимодействия между ЭК и резидентными макрофагами также важны в белой жировой ткани, надлежащая васкуляризация которой препятствует развитию ожирения и метаболического синдрома [116]. Ассоциированные с микроциркуляторным руслом жировой ткани макрофаги экспрессируют рецептор маннозы С-типа (MRC1) и транскрипционные факторы MafB и c-Maf, модулируя ангиогенную и фибротическую активность ЭК [116]. Делеция гена *PTEN* в ЭК также вызывает повышение васкуляризации и препятствует развитию ожирения вследствие выделения ангиокринного полиамина, индуцирующего липолиз [117]. Экстравазация иммунных клеток, приводящая к их проникновению в окружающие ткани, главным образом происходит в посткапиллярных венулах [16], однако при развитии воспаления также наблюдается и в капиллярном русле [16]. К примеру, при COVID-19 проницаемыми для иммунных клеток становятся альвеолярные капилляры и посткапиллярные венулы, ЭК которых характеризуется повышенным уровнем межклеточной молекулы клеточной адгезии (ICAM1), E-селектина и P-селектина [118]. В печени ЭК синусоидных капилляров даже в физиологическом состоянии экспрессируют большое количество фагоцитарных рецепторов для поглощения липополисахарида и других компонентов бактериальной стенки (не только инфекционных патогенов, но и представителей кишечной микрофлоры, выходящих в кровь при транзитной бактериемии) [119], однако ЭК воротной вены и кишечника приобретают признаки провоспалительной и протромботической активации лишь при патологических состояниях (к примеру, индуцированной фиброзом портальной гипертензии) [120].

Заключение

Молекулярная гетерогенность ЭК различных направлений дифференцировки существенно ниже

таковой в различных органах, при этом гетерогенность ЭК кровеносных сосудов существенно выше, чем лимфатических. Приобретение и поддержание тканеспецифичности ЭК зависит от нескольких основных факторов: 1) характерного для того или иного органа биомеханического воздействия (в частности, параметров напряжения сдвига, циклического растяжения сосудов и плотности внеклеточного матрикса); 2) биохимических параметров циркулирующей крови (газового состава и концентрации различных молекул); 3) юкстакринных и паракринных молекулярных сигналов от других клеточных популяций в составе органа (в том числе мезенхимальных и иммунных) и от компонентов внеклеточного матрикса; 4) патологических процессов внутри самого органа (к примеру, септического или стерильного воспаления, гипоксии или фиброза). В свою очередь, тканеспецифичные ЭК отвечают на вышеуказанные механизмы регуляции изменением качественного и количественного состава выделяемых молекул, в том числе цитокинов и ангиокинов. Нарушения внутриорганных гомеостаза могут приводить к потере тканеспецифичных транскрипционных сигнатур ЭК и к их частичной дедифференцировке до более ранних фенотипов (в частности, общевенозного или общеартериального) и к потере ими способности выполнять специфическую функцию (к примеру, в результате утраты фенестрации). В силу широкого спектра возможной специализации (оптимальной для нужд того или иного органа) именно ЭК капилляров обладают наиболее выраженной гетерогенностью и имеют наибольший потенциал молекулярной пластичности. Вероятно, именно с этим связаны неудачные попытки идентификации молекулярных маркеров, общих для всех ЭК капилляров, в то время как менее пластичные ЭК вен и ЭК артерий имеют относительно специфичные маркеры дифференцировки в эмбриональном периоде (экспрессия транскрипционного фактора *COUP-TFII*, кодируемого геном *NR2F2*, и рецептора В-типа к эфрину *EFNB4* в ЭК вен; экспрессия транскрипционных факторов сигнального пути Notch *HEY1*, *HEY2* и *HES1*, белков щелевых межклеточных контактов *GJA4* и *GJA5*, семафорина 3G (*SEMA3G*), а также эфрина *B2* (*EFNB2*) в ЭК артерий). Пан-эндотелиальные маркеры ЭК и специфичные маркеры ЭК различных направлений дифференцировки представлены в *таблице*. Таким образом, правомерно сделать вывод о значительной молекулярной гетерогенности ЭК в физиологических и патологических условиях функционирования организма.

В то время как молекулярная гетерогенность ЭК *in vivo* не вызывает сомнений, вопрос о наличии и степени выраженности безусловной молекулярной гетерогенности различных направлений дифференцировки ЭК *in vitro*, а также ее патофизиологи-

ческой значимости в отсутствие характерных для организма человека биофизических и биохимических факторов остается открытым. Подтверждение или опровержение феномена «истинной» молекулярной гетерогенности ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла и ее патофизиологической значимости при воздействии различных пусковых факторов дисфункции эндотелия позволит определить, есть ли практический или теоретический смысл в оптимизации ряда параметров моделирования патологических процессов, связанных с нарушением функционирования ЭК. В частности, это позволит заключить, есть ли необходимость в подборе конкретного типа ЭК для изучения патологических событий, происходящих в том или ином сосудистом бассейне, а также в поиске специфичных маркеров дисфункции ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла. В контексте активно идущего импортозамещения высокотехнологичной продукции, необходимой для моделирования вышеуказанных патологических процессов, это позволит определить необходимость разработки питательных сред или иных химических реагентов для культивирования эндотелиальных клеток артериального, венозного или микроциркуляторного русла в условиях воздействия повреждающих факторов. Наконец, определение патофизиологической значимости молекулярной гетерогенности ЭК позволит выявить

наличие или отсутствие потребности в разработке и тестировании фармакологических вмешательств, направленных на избирательную коррекцию дисфункции эндотелия преимущественно в артериальном, венозном или микрососудистом русле.

Установление значимости феномена молекулярной гетерогенности ЭК для патологической физиологии требует решения ряда научных задач. В первую очередь следует определить основные категории молекул, синтезируемых ЭК артерий и ЭК вен в физиологических и патологических условиях. С учетом важности атеросклероза для развития болезней системы кровообращения при моделировании патогенного действия биохимических факторов необходимо выявить изменения профиля экспрессии категорий молекул, отвечающих за ответ ЭК атерочувствительных артерий (к примеру, коронарной) и ЭК атерорезистентных артерий (к примеру, внутренней грудной) на провоспалительное воздействие и за адаптацию ЭК к патологически измененным условиям. Для определения паракринных последствий воздействия повреждающих факторов, лежащих в основе распространенных коморбидных состояний, требуется изучить качественный и количественный состав белковых молекул, выделяемых ЭК клапанов сердца, ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла в микроокружение. К таким повреждающим факторам можно отнести гликемический стресс, характерный для сахарного диабета; минеральный стресс, сопровождающий прогрессирование хронической болезни почек; генотоксический стресс, испытываемый вследствие неблагоприятной экологической обстановки; повышение концентрации провоспалительных цитокинов, способствующее патологическому старению организма. Принимая во внимание важность воспаления как типового патологического процесса для развития болезней системы кровообращения, следует также определить перечень провоспалительных цитокинов, выделяемых ЭК клапанов сердца пациентов с аортальным стенозом и ЭК артерий, ЭК вен и ЭК сосудов микроциркуляторного русла пациентов с ишемической болезнью сердца при их культивировании после выделения из организма. Наконец, изучение молекулярных инструментов детекции сосудов микроциркуляторного русла (артериол, венул и капилляров) подразумевает анализ представленности маркеров соответствующих направлений дифференцировки в околососудистой жировой ткани экспериментальных животных и пациентов с ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов

В.Е. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об от-

Маркеры пан-эндотелиальной дифференцировки и дифференцировки ЭК в артериальном, венозном и капиллярном направлении
Pan-endothelial markers and markers of distinct EC specifications

Пан-эндотелиальные маркеры / Pan-endothelial markers	Маркеры артериальной дифференцировки ЭК / Arterial endothelial markers
CD31/PECAM1	HEY2
ESAM	HES1
CD147/BSG	GJA4
CD146/MCAM	GJA5
CD144/CDH5/VE-cadherin	EFNB2
CD105/ENG/endoglin	NOTCH1
CD309/KDR/VEGFR2	NOTCH4
VEGFR1/FLT1	MECOM
TIE1	Маркеры венозной дифференцировки ЭК / Venous endothelial markers
EGFL7	NR2F2
vWF	EPHB4
ERG	Маркеры капиллярной дифференцировки ЭК / Capillary endothelial markers
FLI1	CAR4
ELK3	RGCC

Примечание: ЭК – эндотелиальные клетки.

сутствии конфликта интересов. А.Б. Малашичева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Рос-

сийского научного фонда № 24-65-00039 «Идентификация циркулирующего маркера провоспалительной дисфункции эндотелия в контексте гетерогенности эндотелиальных клеток», <https://rscf.ru/project/24-65-00039/>.

Информация об авторах

Маркова Виктория Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Малашичева Анна Борисовна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией регенеративной биомедицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

Author Information Form

Markova Victoria E., MSc, Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Frolov Alexey V., MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Malashicheva Anna B., DSc, Head of the Department of Regenerative Biomedicine, Laboratory for Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

Вклад авторов в статью

MBE – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШДК – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАБ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MVE – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

SDK – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FAV – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAB – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Trimm E, Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.
2. Becker LM, Chen SH, Rodor J, de Rooij LPMH, Baker AH, Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. *Cardiovasc Res.* 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.
3. Gomez-Salinerо JM, Redmond D, Rafi S. Microenvironmental determinants of endothelial cell heterogeneity. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2025 Jan 28. doi: 10.1038/s41580-024-00825-w. Online ahead of print.
4. Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

5. Baaten CCFMJ, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circ Res.* 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.
6. Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2020;41(31):2974-2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.
7. Shirinsky VP. Vascular Endothelium at the Molecular Level: From Fundamental Knowledge Toward Medical Implementation. *Biomedicines.* 2024;13(1):2. doi: 10.3390/biomedicines13010002.
8. Southgate L, Machado RD, Gräf S, Morrell NW. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(2):85-95. doi: 10.1038/s41569-019-0242-x.
9. Kavurma MM, Bursill C, Stanley CP, Passam F, Cartland SP, Patel S, Loa J, Figtree GA, Golledge J, Aitken S, Robinson DA. Endothelial cell dysfunction: Implications for the pathogenesis of peripheral artery disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1054576. doi: 10.3389/fcvm.2022.1054576.
10. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, Jaffer IH, Agnelli G, Baglin T, Mackman N. Venous thrombosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15006. doi: 10.1038/nrdp.2015.6.
11. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, Bönner F, Zimmer S, Nickenig G, Jansen F. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(4):885-900. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313067.
12. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, Kwan JM, Krause DS, Lee AI, Halene S, Martin KA, Chun HJ, Hwa J. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.
13. Gao Y, Galis ZS. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.
14. Feng J, Yano K, Monahan-Earley R, Morgan ES, Dvorak AM, Sellke FW, Aird WC. Vascular bed-specific endothelium-dependent vasomotor relaxation in the hagfish, *Myxine glutinosa*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(2):R894-900. doi: 10.1152/ajpregu.00080.2007.
15. Gillich A, Zhang F, Farmer CG, Travaglini KJ, Tan SY, Gu M, Zhou B, Feinstein JA, Krasnow MA, Metzger RJ. Capillary cell-type specialization in the alveolus. *Nature.* 2020;586(7831):785-789. doi: 10.1038/s41586-020-2822-7.
16. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a006429. doi: 10.1101/cshperspect.a006429.
17. Perepletchikova D, Malashicheva A. Communication between endothelial cells and osteoblasts in regulation of bone homeostasis: Notch players. *Stem Cell Res Ther.* 2025;16(1):56. doi: 10.1186/s13287-025-04176-x.
18. Melkumyants A, Buryachkovskaya L, Lomakin N, Antonova O, Docenko J, Ermishkin V, Serebruany V. Effect of Sulodexide on Circulating Blood Cells in Patients with Mild COVID-19. *J Clin Med.* 2022;11(7):1995. doi: 10.3390/jcm11071995.
19. Chumakova SP, Urazova OI, Shipulin VM, Andreev SL, Denisenko OA, Gladkovskaya MV, Litvinova LS, Bubenchikov MA. Role of Angiopoietic Coronary Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Ischemic Cardiomyopathy. *Biomedicines.* 2023;11(7):1950. doi: 10.3390/biomedicines11071950.
20. Osipova ED, Semyachkina-Glushkovskaya OV, Morgun AV, Pisareva NV, Malinovskaya NA, Boitsova EB, Pozhilenkova EA, Belova OA, Salmin VV, Taranushenko TE, Noda M, Salmina AB. Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability. *Rev Neurosci.* 2018;29(5):567-591. doi: 10.1515/revneuro-2017-0092.
21. Gomez-Salinerio JM, Itkin T, Houghton S, Badwe C, Lin Y, Kalna V, Dufton N, Peghaire CR, Yokoyama M, Wingo M, Lu TM, Li G, Xiang JZ, Hsu YS, Redmond D, Schreiner R, Birdsey GM, Randi AM, Rafii S. Cooperative ETS Transcription Factors Enforce Adult Endothelial Cell Fate and Cardiovascular Homeostasis. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1:882-899. doi: 10.1038/s44161-022-00128-3.
22. De Val S, Black BL. Transcriptional control of endothelial cell development. *Dev Cell.* 2009;16(2):180-95. doi: 10.1016/j.devcel.2009.01.014.
23. Shah AV, Birdsey GM, Randi AM. Regulation of endothelial homeostasis, vascular development and angiogenesis by the transcription factor ERG. *Vascul Pharmacol.* 2016;86:3-13. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.003.
24. Neal A, Nornes S, Louphrasitthiphol P, Sacilotto N, Preston MD, Fleisinger L, Payne S, De Val S. ETS factors are required but not sufficient for specific patterns of enhancer activity in different endothelial subtypes. *Dev Biol.* 2021;473:1-14. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.01.002.
25. Kohli V, Schumacher JA, Desai SP, Rehn K, Sumanas S. Arterial and venous progenitors of the major axial vessels originate at distinct locations. *Dev Cell.* 2013;25(2):196-206. doi: 10.1016/j.devcel.2013.03.017.
26. Red-Horse K, Siekmann AF. Veins and Arteries Build Hierarchical Branching Patterns Differently: Bottom-Up versus Top-Down. *Bioessays.* 2019;41(3):e1800198. doi: 10.1002/bies.201800198.
27. Fang JS, Coon BG, Gillis N, Chen Z, Qiu J, Chittenden TW, Burt JM, Schwartz MA, Hirschi KK. Shear-induced Notch-Cx37-p27 axis arrests endothelial cell cycle to enable arterial specification. *Nat Commun.* 2017;8(1):2149. doi: 10.1038/s41467-017-01742-7.
28. Luo W, Garcia-Gonzalez I, Fernández-Chacón M, Casquero-García V, Sanchez-Muñoz MS, Mühleder S, Garcia-Ortega L, Andrade J, Potente M, Benedito R. Arterialization requires the timely suppression of cell growth. *Nature.* 2021;589(7842):437-441. doi: 10.1038/s41586-020-3018-x.
29. Hasan SS, Tsaryk R, Lange M, Wisniewski L, Moore JC, Lawson ND, Wojciechowska K, Schnittler H, Siekmann AF. Endothelial Notch signalling limits angiogenesis via control of artery formation. *Nat Cell Biol.* 2017;19(8):928-940. doi: 10.1038/ncb3574.
30. Pitulescu ME, Schmidt I, Giaimo BD, Antoine T, Berkenfeld F, Ferrante F, Park H, Ehling M, Biljes D, Rocha SF, Langen UH, Stehling M, Nagasawa T, Ferrara N, Borggreffe T, Adams RH. Dll4 and Notch signalling couples sprouting angiogenesis and artery formation. *Nat Cell Biol.* 2017;19(8):915-927. doi: 10.1038/ncb3555.
31. Tian X, Hu T, Zhang H, He L, Huang X, Liu Q, Yu W, He L, Yang Z, Yan Y, Yang X, Zhong TP, Pu WT, Zhou B. Vessel formation. De novo formation of a distinct coronary vascular population in neonatal heart. *Science.* 2014;345(6192):90-4. doi: 10.1126/science.1251487.
32. Sabbagh MF, Heng JS, Luo C, Castanon RG, Nery JR, Rattner A, Goff LA, Ecker JR, Nathans J. Transcriptional and epigenomic landscapes of CNS and non-CNS vascular endothelial cells. *Elife.* 2018;7:e36187. doi: 10.7554/eLife.36187.
33. Chavkin NW, Genet G, Poulet M, Jeffery ED, Marziano C, Genet N, Vasavada H, Nelson EA, Acharya BR, Kour A, Aragon J, McDonnell SP, Huba M, Sheynkman GM, Walsh K, Hirschi KK. Endothelial cell cycle state determines propensity for arterial-venous fate. *Nat Commun.* 2022;13(1):5891. doi: 10.1038/s41467-022-33324-7.
34. You LR, Lin FJ, Lee CT, DeMayo FJ, Tsai MJ, Tsai SY. Suppression of Notch signalling by the COUP-TFII transcription factor regulates vein identity. *Nature.* 2005;435(7038):98-104. doi: 10.1038/nature03511.
35. Payne S, Gunadasa-Rohling M, Neal A, Redpath AN, Patel J, Chouliaras KM, Ratnayaka I, Smart N, De Val S. Regulatory pathways governing murine coronary vessel formation are dysregulated in the injured adult heart. *Nat Commun.* 2019;10(1):3276. doi: 10.1038/s41467-019-10710-2.
36. Sissaoui S, Yu J, Yan A, Li R, Yukselen O, Kucukural A, Zhu LJ, Lawson ND. Genomic Characterization of Endothelial Enhancers Reveals a Multifunctional Role for NR2F2 in Regulation of Arteriovenous Gene Expression. *Circ Res.* 2020;126(7):875-888. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316075.
37. Jin Y, Muhl L, Burmakin M, Wang Y, Duchez AC, Betsholtz C, Arthur HM, Jakobsson L. Endoglin prevents vascular malformation by regulating flow-induced cell migration and specification through VEGFR2 signalling. *Nat Cell Biol.* 2017;19(6):639-652. doi: 10.1038/ncb3534.

38. Deng H, Min E, Baeyens N, Coon BG, Hu R, Zhuang ZW, Chen M, Huang B, Afolabi T, Zarkada G, Acheampong A, McEntee K, Eichmann A, Liu F, Su B, Simons M, Schwartz MA. Activation of Smad2/3 signaling by low fluid shear stress mediates artery inward remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(37):e2105339118. doi: 10.1073/pnas.2105339118.
39. Raftrey B, Williams M, Rios Coronado PE, Fan X, Chang AH, Zhao M, Roth R, Trimm E, Racelis R, D'Amato G, Phansalkar R, Nguyen A, Chai T, Gonzalez KM, Zhang Y, Ang LT, Loh KM, Bernstein D, Red-Horse K. Dach1 Extends Artery Networks and Protects Against Cardiac Injury. *Circ Res*. 2021;129(7):702-716. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318271.
40. Franco CA, Jones ML, Bernabeu MO, Vion AC, Barbacena P, Fan J, Mathivet T, Fonseca CG, Ragab A, Yamaguchi TP, Coveney PV, Lang RA, Gerhardt H. Non-canonical Wnt signalling modulates the endothelial shear stress flow sensor in vascular remodelling. *Elife*. 2016;5:e07727. doi: 10.7554/eLife.07727.
41. Franco CA, Jones ML, Bernabeu MO, Geudens I, Mathivet T, Rosa A, Lopes FM, Lima AP, Ragab A, Collins RT, Phng LK, Coveney PV, Gerhardt H. Dynamic endothelial cell rearrangements drive developmental vessel regression. *PLoS Biol*. 2015;13(4):e1002125. doi: 10.1371/journal.pbio.1002125.
42. Augustin HG, Koh GY. Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. *Science*. 2017;357(6353):eaal2379. doi: 10.1126/science.aal2379.
43. Aizarani N, Saviano A, Sagar, Mailly L, Durand S, Herman JS, Pessaux P, Baumert TF, Grün D. A human liver cell atlas reveals heterogeneity and epithelial progenitors. *Nature*. 2019;572(7768):199-204. doi: 10.1038/s41586-019-1373-2.
44. Su T, Stanley G, Sinha R, D'Amato G, Das S, Rhee S, Chang AH, Poduri A, Raftrey B, Dinh TT, Roper WA, Li G, Quinn KE, Caron KM, Wu S, Miquelot L, Butcher EC, Weissman I, Quake S, Red-Horse K. Single-cell analysis of early progenitor cells that build coronary arteries. *Nature*. 2018;559(7714):356-362. doi: 10.1038/s41586-018-0288-7.
45. Hou S, Li Z, Dong J, Gao Y, Chang Z, Ding X, Li S, Li Y, Zeng Y, Xin Q, Wang B, Ni Y, Ning X, Hu Y, Fan X, Hou Y, Li X, Wen L, Zhou B, Liu B, Tang F, Lan Y. Heterogeneity in endothelial cells and widespread venous arterialization during early vascular development in mammals. *Cell Res*. 2022;32(4):333-348. doi: 10.1038/s41422-022-00615-z.
46. Garcia FJ, Sun N, Lee H, Godlewski B, Mathys H, Galani K, Zhou B, Jiang X, Ng AP, Mantero J, Tsai LH, Bennett DA, Sahin M, Kellis M, Heiman M. Single-cell dissection of the human brain vasculature. *Nature*. 2022;603(7903):893-899. doi: 10.1038/s41586-022-04521-7.
47. Winkler EA, Kim CN, Ross JM, Garcia JH, Gil E, Oh I, Chen LQ, Wu D, Catapano JS, Raygor K, Narsinh K, Kim H, Weinsheimer S, Cooke DL, Walcott BP, Lawton MT, Gupta N, Zlokovic BV, Chang EF, Abla AA, Lim DA, Nowakowski TJ. A single-cell atlas of the normal and malformed human brain vasculature. *Science*. 2022;375(6584):eabi7377. doi: 10.1126/science.abi7377.
48. Yang AC, Vest RT, Kern F, Lee DP, Agam M, Maat CA, Losada PM, Chen MB, Schaum N, Khoury N, Toland A, Calcuttawala K, Shin H, Pálovics R, Shin A, Wang EY, Luo J, Gate D, Schulz-Schaeffer WJ, Chu P, Siegenthaler JA, McNerney MW, Keller A, Wyss-Coray T. A human brain vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk. *Nature*. 2022;603(7903):885-892. doi: 10.1038/s41586-021-04369-3.
49. Mäe MA, He L, Nordling S, Vazquez-Liebanas E, Nahar K, Jung B, Li X, Tan BC, Chin Foo J, Cazenave-Gassiot A, Wenk MR, Zarb Y, Lavina B, Quaggin SE, Jeansson M, Gu C, Silver DL, Vanlandewijck M, Butcher EC, Keller A, Betsholtz C. Single-Cell Analysis of Blood-Brain Barrier Response to Pericyte Loss. *Circ Res*. 2021;128(4):e46-e62. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317473.
50. Kalucka J, de Rooij LPMH, Goveia J, Rohlenova K, Dumas SJ, Meta E, Conchinha NV, Taverina F, Teuwen LA, Veys K, García-Caballero M, Khan S, Geldhof V, Sokol L, Chen R, Treps L, Borri M, de Zeeuw P, Dubois C, Karakach TK, Falkenberg KD, Parys M, Yin X, Vinckier S, Du Y, Fenton RA, Schoonjans L, Dewerchin M, Eelen G, Thienpont B, Lin L, Bolund L, Li X, Luo Y, Carmeliet P. Single-Cell Transcriptome Atlas of Murine Endothelial Cells. *Cell*. 2020;180(4):764-779.e20. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.015.
51. Tabula Sapiens Consortium*; Jones RC, Karkanias J, Krasnow MA, Pisco AO, Quake SR, Salzman J, Yosef N, Bulthaupt B, Brown P, Harper W, Hemenez M, Ponnusamy R, Salehi A, Sanagavarapu BA, Spallino E, Aaron KA, Concepcion W, Gardner JM, Kelly B, Neidlinger N, Wang Z, Crasta S, Kolluru S, Morri M, Tan SY, Travaglini KJ, Xu C, Alcántara-Hernández M, Almanzar N, Antony J, Beyersdorf B, Burhan D, Calcuttawala K, Carter MM, Chan CKF, Chang CA, Chang S, Colville A, Culver RN, Cvijović I, D'Amato G, Ezran C, Galdos FX, Gillich A, Goodyer WR, Hang Y, Hayashi A, Houshdaran S, Huang X, Irwin JC, Jang S, Juanico JV, Kershner AM, Kim S, Kiss B, Kong W, Kumar ME, Kuo AH, Li B, Loeb GB, Lu WJ, Mantri S, Markovic M, McAlpine PL, de Morree A, Mrouj K, Mukherjee S, Muser T, Neuhöfer P, Nguyen TD, Perez K, Puluca N, Qi Z, Rao P, Raquer-McKay H, Schaum N, Scott B, Seddighzadeh B, Segal J, Sen S, Sikandar S, Spencer SP, Steffes LC, Subramaniam VR, Swarup A, Swift M, Van Treuren W, Trimm E, Veizades S, Vijayakumar S, Vo KC, Vorperian SK, Wang W, Weinstein HNW, Winkler J, Wu TTH, Xie J, Yung AR, Zhang Y, Detweiler AM, Mekonen H, Neff NF, Sit RV, Tan M, Yan J, Bean GR, Charu V, Forgó E, Martin BA, Ozawa MG. The Tabula Sapiens: A multiple-organ, single-cell transcriptomic atlas of humans. *Science*. 2022;376(6594):eabl4896. doi: 10.1126/science.abl4896.
52. Orsenigo F, Conze LL, Jauhiainen S, Corada M, Lazzaroni F, Malinverno M, Sundell V, Cunha SI, Brännström J, Globisch MA, Maderna C, Lampugnani MG, Magnusson PU, Dejana E. Mapping endothelial-cell diversity in cerebral cavernous malformations at single-cell resolution. *Elife*. 2020;9:e61413. doi: 10.7554/eLife.61413.
53. Gómez-Salineró JM, Izzo F, Lin Y, Houghton S, Itkin T, Geng F, Bram Y, Adelson RP, Lu TM, Inghirami G, Xiang JZ, Lis R, Redmond D, Schreiner R, Rabbany SY, Landau DA, Schwartz RE, Rafii S. Specification of fetal liver endothelial progenitors to functional zoned adult sinusoids requires c-Maf induction. *Cell Stem Cell*. 2022;29(4):593-609.e7. doi: 10.1016/j.stem.2022.03.002.
54. Barry DM, McMillan EA, Kunar B, Lis R, Zhang T, Lu T, Daniel E, Yokoyama M, Gomez-Salineró JM, Sureshbabu A, Cleaver O, Di Lorenzo A, Choi ME, Xiang J, Redmond D, Rabbany SY, Muthukumar T, Rafii S. Molecular determinants of nephron vascular specialization in the kidney. *Nat Commun*. 2019;10(1):5705. doi: 10.1038/s41467-019-12872-5.
55. Ramiro-Pareta M, Müller-Sánchez C, Portella-Fortuny R, Soler-Botija C, Torres-Cano A, Esteve-Codina A, Bayés-Genís A, Reina M, Soriano FX, Montanez E, Martínez-Estrada OM. Endothelial deletion of Wt1 disrupts coronary angiogenesis and myocardium development. *Development*. 2023;150(6):dev201147. doi: 10.1242/dev.201147.
56. Vila Ellis L, Cain MP, Hutchison V, Flodby P, Crandall ED, Borok Z, Zhou B, Ostrin EJ, Wythe JD, Chen J. Epithelial Vegfa Specifies a Distinct Endothelial Population in the Mouse Lung. *Dev Cell*. 2020;52(5):617-630.e6. doi: 10.1016/j.devcel.2020.01.009.
57. He L, Vanlandewijck M, Mäe MA, Andrae J, Ando K, Del Gaudio F, Nahar K, Lebouvier T, Laviña B, Gouveia L, Sun Y, Raschperger E, Segerstolpe Å, Liu J, Gustafsson S, Räsänen M, Zarb Y, Mochizuki N, Keller A, Lendahl U, Betsholtz C. Single-cell RNA sequencing of mouse brain and lung vascular and vessel-associated cell types. *Sci Data*. 2018;5:180160. doi: 10.1038/sdata.2018.160.
58. Paik DT, Tian L, Williams IM, Rhee S, Zhang H, Liu C, Mishra R, Wu SM, Red-Horse K, Wu JC. Single-Cell RNA Sequencing Unveils Unique Transcriptomic Signatures of Organ-Specific Endothelial Cells. *Circulation*. 2020;142(19):1848-1862. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041433.
59. Zhao L, Li Z, Vong JSL, Chen X, Lai HM, Yan LYC, Huang J, Sy SKH, Tian X, Huang Y, Chan HYE, So HC, Ng WL, Tang Y, Lin WJ, Mok VCT, Ko H. Pharmacologically reversible zonation-dependent endothelial cell transcriptomic changes with neurodegenerative disease associations in the aged brain. *Nat Commun*. 2020;11(1):4413. doi: 10.1038/s41467-020-18249-3.
60. Tabula Muris Consortium; Overall coordination; Logistical coordination; Organ collection and processing; Library preparation and sequencing; Computational data analysis; Cell type annotation; Writing group; Supplemental text writing group; Principal investigators. Single-cell transcriptomics of 20 mouse organs

creates a Tabula Muris. *Nature*. 2018;562(7727):367-372. doi: 10.1038/s41586-018-0590-4.

61. Dumas SJ, Meta E, Borri M, Goveia J, Rohlenova K, Conchinha NV, Falkenberg K, Teuwen LA, de Rooij L, Kalucka J, Chen R, Khan S, Taverna F, Lu W, Parys M, De Legher C, Vinckier S, Karakach TK, Schoonjans L, Lin L, Bolund L, Dewerchin M, Eelen G, Rabelink TJ, Li X, Luo Y, Carmeliet P. Single-Cell RNA Sequencing Reveals Renal Endothelium Heterogeneity and Metabolic Adaptation to Water Deprivation. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(1):118-138. doi: 10.1681/ASN.2019080832.

62. Chen HI, Sharma B, Akerberg BN, Numi HJ, Kivelä R, Saharinen P, Aghajanian H, McKay AS, Bogard PE, Chang AH, Jacobs AH, Epstein JA, Stankunas K, Alitalo K, Red-Horse K. The sinus venosus contributes to coronary vasculature through VEGFC-stimulated angiogenesis. *Development*. 2014;141(23):4500-12. doi: 10.1242/dev.113639.

63. Jiang Z, Lu Z, Kou S, Feng T, Wei Y, Gao Z, Deng D, Meng J, Lin CP, Zhou B, Zhang H. Overexpression of Kdr in adult endocardium induces endocardial neovascularization and improves heart function after myocardial infarction. *Cell Res*. 2021;31(4):485-487. doi: 10.1038/s41422-020-00436-y.

64. Phansalkar R, Krieger J, Zhao M, Kolluru SS, Jones RC, Quake SR, Weissman I, Bernstein D, Winn VD, D'Amato G, Red-Horse K. Coronary blood vessels from distinct origins converge to equivalent states during mouse and human development. *Elife*. 2021;10:e70246. doi: 10.7554/eLife.70246.

65. Travaglini KJ, Nabhan AN, Penland L, Sinha R, Gillich A, Sit RV, Chang S, Conley SD, Mori Y, Seita J, Berry GJ, Shrager JB, Metzger RJ, Kuo CS, Neff N, Weissman IL, Quake SR, Krasnow MA. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. *Nature*. 2020;587(7835):619-625. doi: 10.1038/s41586-020-2922-4.

66. Hurskainen M, Mižiková I, Cook DP, Andersson N, Cyr-Depauw C, Lesage F, Helle E, Renesme L, Jankov RP, Heikinheimo M, Vanderhyden BC, Thébaud B. Single cell transcriptomic analysis of murine lung development on hyperoxia-induced damage. *Nat Commun*. 2021;12(1):1565. doi: 10.1038/s41467-021-21865-2.

67. Sauler M, McDonough JE, Adams TS, Kothapalli N, Barnthaler T, Werder RB, Schupp JC, Nouws J, Robertson MJ, Coarfa C, Yang T, Chioccioli M, Omote N, Cosme C Jr, Poli S, Ayaub EA, Chu SG, Jensen KH, Gomez JL, Britto CJ, Raredon MSB, Niklason LE, Wilson AA, Timshel PN, Kaminski N, Rosas IO. Characterization of the COPD alveolar niche using single-cell RNA sequencing. *Nat Commun*. 2022;13(1):494. doi: 10.1038/s41467-022-28062-9.

68. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtey S, Frimat M, Jarrot PA, Kaplanski G, Le Quintrec M, Pernin V, Rigotherier C, Sallée M, Fremeaux-Bacchi V, Guerrat D, Roumenina LT. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(2):87-108. doi: 10.1038/s41581-018-0098-z.

69. Chung JJ, Goldstein L, Chen YJ, Lee J, Webster JD, Roose-Girma M, Paudyal SC, Modrusan Z, Dey A, Shaw AS. Single-Cell Transcriptome Profiling of the Kidney Glomerulus Identifies Key Cell Types and Reactions to Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(10):2341-2354. doi: 10.1681/ASN.2020020220.

70. Tabula Muris Consortium. A single-cell transcriptomic atlas characterizes ageing tissues in the mouse. *Nature*. 2020;583(7817):590-595. doi: 10.1038/s41586-020-2496-1.

71. Vidal R, Wagner JUG, Braeuning C, Fischer C, Patrick R, Tombor L, Muhly-Reinholz M, John D, Kliem M, Conrad T, Guimarães-Camboa N, Harvey R, Dimmeler S, Sauer S. Transcriptional heterogeneity of fibroblasts is a hallmark of the aging heart. *JCI Insight*. 2019;4(22):e131092. doi: 10.1172/jci.insight.131092.

72. Huang X, Shen W, Veizades S, Liang G, Sayed N, Nguyen PK. Single-Cell Transcriptional Profiling Reveals Sex and Age Diversity of Gene Expression in Mouse Endothelial Cells. *Front Genet*. 2021;12:590377. doi: 10.3389/fgene.2021.590377.

73. Reynolds G, Vegh P, Fletcher J, Poyner EFM, Stephenson E, Goh I, Botting RA, Huang N, Olabi B, Dubois A, Dixon D, Green K, Maunder D, Engelbert J, Efremova M, Polański K, Jardine L, Jones C, Ness T, Horsfall D, McGrath J, Carey C, Popescu DM, Webb S, Wang XN, Sayer B, Park JE, Negri VA, Belokhvostova D, Lynch MD, McDonald D, Filby A, Hagai T,

Meyer KB, Husain A, Coxhead J, Vento-Tormo R, Behjati S, Lisgo S, Villani AC, Bacardit J, Jones PH, O'Toole EA, Ogg GS, Rajan N, Reynolds NJ, Teichmann SA, Watt FM, Haniffa M. Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease. *Science*. 2021;371(6527):eaba6500. doi: 10.1126/science.aba6500.

74. Adams TS, Schupp JC, Poli S, Ayaub EA, Neumark N, Ahangari F, Chu SG, Raby BA, Deluiliis G, Januszyc M, Duan Q, Arnett HA, Siddiqui A, Washko GR, Homer R, Yan X, Rosas IO, Kaminski N. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Adv*. 2020;6(28):eaba1983. doi: 10.1126/sciadv.aba1983.

75. Li Z, Solomonidis EG, Meloni M, Taylor RS, Duffin R, Dobie R, Magalhaes MS, Henderson BEP, Louwe PA, D'Amico G, Hodivala-Dilke KM, Shah AM, Mills NL, Simons BD, Gray GA, Henderson NC, Baker AH, Brittan M. Single-cell transcriptome analyses reveal novel targets modulating cardiac neovascularization by resident endothelial cells following myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2507-2520. doi: 10.1093/eurheartj/ehz305.

76. McDonald AI, Shirali AS, Aragón R, Ma F, Hernandez G, Vaughn DA, Mack JJ, Lim TY, Sunshine H, Zhao P, Kalinichenko V, Hai T, Pelegrini M, Ardehali R, Iruela-Arispe ML. Endothelial Regeneration of Large Vessels Is a Biphasic Process Driven by Local Cells with Distinct Proliferative Capacities. *Cell Stem Cell*. 2018;23(2):210-225.e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.07.011.

77. Wakabayashi T, Naito H, Suehiro JI, Lin Y, Kawaji H, Iba T, Kouno T, Ishikawa-Kato S, Furuno M, Takara K, Muramatsu F, Weizhen J, Kidoya H, Ishihara K, Hayashizaki Y, Nishida K, Yoder MC, Takakura N. CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties. *Cell Stem Cell*. 2018;22(3):384-397.e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.010.

78. Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Dora EF, Henderson BEP, Luu NT, Portman JR, Matchett KP, Brice M, Marwick JA, Taylor RS, Efremova M, Vento-Tormo R, Carragher NO, Kendall TJ, Fallowfield JA, Harrison EM, Mole DJ, Wigmore SJ, Newsome PN, Weston CJ, Iredale JP, Tacke F, Pollard JW, Ponting CP, Marioni JC, Teichmann SA, Henderson NC. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature*. 2019;575(7783):512-518. doi: 10.1038/s41586-019-1631-3.

79. Andueza A, Kumar S, Kim J, Kang DW, Mumme HL, Perez JI, Villa-Roel N, Jo H. Endothelial Reprogramming by Disturbed Flow Revealed by Single-Cell RNA and Chromatin Accessibility Study. *Cell Rep*. 2020;33(11):108491. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108491.

80. Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, Örd T, Elbersen D, Boltjes A, de Jager SCA, Asselbergs FW, de Borst GJ, Aavik E, Lönnberg T, Lutgens E, Glass CK, den Ruijter HM, Kaikkonen MU, Bot I, Slütter B, van der Laan SW, Yla-Herttuala S, Mokry M, Kuiper J, de Winther MPJ, Pasterkamp G. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. *Circ Res*. 2020;127(11):1437-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316770.

81. Chen S, Zhu G, Yang Y, Wang F, Xiao YT, Zhang N, Bian X, Zhu Y, Yu Y, Liu F, Dong K, Mariscal J, Liu Y, Soares F, Loo Yau H, Zhang B, Chen W, Wang C, Chen D, Guo Q, Yi Z, Liu M, Fraser M, De Carvalho DD, Boutros PC, Di Vizio D, Jiang Z, van der Kwast T, Berlin A, Wu S, Wang J, He HH, Ren S. Single-cell analysis reveals transcriptomic remodellings in distinct cell types that contribute to human prostate cancer progression. *Nat Cell Biol*. 2021;23(1):87-98. doi: 10.1038/s41556-020-00613-6.

82. Veerman K, Tardiveau C, Martins F, Coudert J, Girard JP. Single-Cell Analysis Reveals Heterogeneity of High Endothelial Venules and Different Regulation of Genes Controlling Lymphocyte Entry to Lymph Nodes. *Cell Rep*. 2019;26(11):3116-3131.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.042.

83. Lau SF, Cao H, Fu AKY, Ip NY. Single-nucleus transcriptome analysis reveals dysregulation of angiogenic endothelial cells and neuroprotective glia in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(41):25800-25809. doi: 10.1073/pnas.2008762117.

84. Rodor J, Chen SH, Scanlon JP, Monteiro JP, Caudrillier A, Sweta S, Stewart KR, Shmakova A, Dobie R, Henderson BEP, Stewart K, Hadoke PWF, Southwood M, Moore SD, Upton PD, Morrell NW, Li Z, Chan SY, Handen A, Lafyatis R, de Rooij LPMH, Henderson NC, Carmeliet P, Spiroski AM, Brittan M, Baker AH.

- Single-cell RNA sequencing profiling of mouse endothelial cells in response to pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2022;118(11):2519-2534. doi: 10.1093/cvr/cvab296.
85. Apostolidis SA, Stifano G, Tabib T, Rice LM, Morse CM, Kahaleh B, Lafyatis R. Single Cell RNA Sequencing Identifies HSPG2 and APLNR as Markers of Endothelial Cell Injury in Systemic Sclerosis Skin. *Front Immunol*. 2018;9:2191. doi: 10.3389/fimmu.2018.02191.
86. Su T, Yang Y, Lai S, Jeong J, Jung Y, McConnell M, Utsumi T, Iwakiri Y. Single-Cell Transcriptomics Reveals Zone-Specific Alterations of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Cirrhosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(4):1139-1161. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.12.007.
87. Goveia J, Rohlenova K, Taverna F, Treps L, Conradi LC, Pircher A, Geldhof V, de Rooij LPMH, Kalucka J, Sokol L, Garcia-Caballero M, Zheng Y, Qian J, Teuwen LA, Khan S, Boeckx B, Wauters E, Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Weynand B, Sagaert X, Verbeken E, Wolthuis A, Topal B, Everaerts W, Bohnenberger H, Emmert A, Panovska D, De Smet F, Staal FJT, McLaughlin RJ, Impens F, Lagani V, Vinckier S, Mazzone M, Schoonjans L, Dewerchin M, Eelen G, Karakach TK, Yang H, Wang J, Bolund L, Lin L, Thienpont B, Li X, Lambrechts D, Luo Y, Carmeliet P. An Integrated Gene Expression Landscape Profiling Approach to Identify Lung Tumor Endothelial Cell Heterogeneity and Angiogenic Candidates. *Cancer Cell*. 2020;37(1):21-36.e13. doi: 10.1016/j.ccell.2019.12.001.
88. Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, Finkel T, Aikawa E, Krenning G, Baker AH. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):190-209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.089.
89. Xu K, Xie S, Huang Y, Zhou T, Liu M, Zhu P, Wang C, Shi J, Li F, Sellke FW, Dong N. Cell-Type Transcriptome Atlas of Human Aortic Valves Reveal Cell Heterogeneity and Endothelial to Mesenchymal Transition Involved in Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(12):2910-2921. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314789.
90. Chen PY, Qin L, Li G, Wang Z, Dahlman JE, Malagon-Lopez J, Gujja S, Cifone NA, Kauffman KJ, Sun L, Sun H, Zhang X, Aryal B, Canfran-Duque A, Liu R, Kusters P, Sehgal A, Jiao Y, Anderson DG, Gulcher J, Fernandez-Hernando C, Lutgens E, Schwartz MA, Pober JS, Chittenden TW, Tellides G, Simons M. Endothelial TGF-beta signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis. *Nat Metab*. 2019;1(9):912-926. doi: 10.1038/s42255-019-0102-3.
91. Tombor LS, John D, Glaser SF, Luxán G, Forte E, Furtado M, Rosenthal N, Baumgarten N, Schulz MH, Wittig J, Rogg EM, Manavski Y, Fischer A, Muhly-Reinholz M, Klee K, Looso M, Selignow C, Acker T, Bibli SI, Fleming I, Patrick R, Harvey RP, Abplanalp WT, Dimmeler S. Single cell sequencing reveals endothelial plasticity with transient mesenchymal activation after myocardial infarction. *Nat Commun*. 2021;12(1):681. doi: 10.1038/s41467-021-20905-1.
92. Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature*. 2014;505(7481):97-102. doi: 10.1038/nature12681.
93. Marcu R, Choi YJ, Xue J, Fortin CL, Wang Y, Nagao RJ, Xu J, MacDonald JW, Bammler TK, Murry CE, Muczynski K, Stevens KR, Himmelfarb J, Schwartz SM, Zheng Y. Human Organ-Specific Endothelial Cell Heterogeneity. *iScience*. 2018;4:20-35. doi: 10.1016/j.isci.2018.05.003.
94. Tamargo IA, Baek KI, Kim Y, Park C, Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.
95. Endesh N, Chuntharpursat-Bon E, Revill C, Yuldasheva NY, Futers TS, Parsonage G, Humphreys N, Adamson A, Morley LC, Cubbon RM, Prasad KR, Foster R, Lichtenstein L, Beech DJ. Independent endothelial functions of PIEZO1 and TRPV4 in hepatic portal vein and predominance of PIEZO1 in mechanical and osmotic stress. *Liver Int*. 2023;43(9):2026-2038. doi: 10.1111/liv.15646.
96. Garcia-Polite F, Martorell J, Del Rey-Puech P, Melgar-Lesmes P, O'Brien CC, Roquer J, Ois A, Principe A, Edelman ER, Balcells M. Pulsatility and high shear stress deteriorate barrier phenotype in brain microvascular endothelium. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(7):2614-2625. doi: 10.1177/0271678X16672482.
97. Boyé K, Geraldo LH, Furtado J, Pibouin-Fragner L, Poulet M, Kim D, Nelson B, Xu Y, Jacob L, Maissa N, Agalliu D, Claesson-Welsh L, Ackerman SL, Eichmann A. Endothelial Unc5B controls blood-brain barrier integrity. *Nat Commun*. 2022;13(1):1169. doi: 10.1038/s41467-022-28785-9.
98. Shaheen MF, Joo DJ, Ross JJ, Anderson BD, Chen HS, Huebert RC, Li Y, Amiot B, Young A, Zlochiver V, Nelson E, Mounajjed T, Dietz AB, Michalak G, Steiner BG, Davidow DS, Paradise CR, van Wijnen AJ, Shah VH, Liu M, Nyberg SL. Sustained perfusion of revascularized bioengineered livers heterotopically transplanted into immunosuppressed pigs. *Nat Biomed Eng*. 2020;4(4):437-445. doi: 10.1038/s41551-019-0460-x.
99. Witjas FMR, van den Berg BM, van den Berg CW, Engelse MA, Rabelink TJ. Concise Review: The Endothelial Cell Extracellular Matrix Regulates Tissue Homeostasis and Repair. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(4):375-382. doi: 10.1002/sctm.18-0155.
100. Gomez-Salineró JM, Itkin T, Rafii S. Developmental angiocrine diversification of endothelial cells for organotypic regeneration. *Dev Cell*. 2021;56(22):3042-3051. doi: 10.1016/j.devcel.2021.10.020.
101. Hu S, Liu S, Bian Y, Poddar M, Singh S, Cao C, McGaughey J, Bell A, Blazer LL, Adams JJ, Sidhu SS, Angers S, Monga SP. Single-cell spatial transcriptomics reveals a dynamic control of metabolic zonation and liver regeneration by endothelial cell Wnt2 and Wnt9b. *Cell Rep Med*. 2022;3(10):100754. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100754.
102. Kim B, Arany Z. Endothelial Lipid Metabolism. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2022;12(6):a041162. doi: 10.1101/cshperspect.a041162.
103. Mehrotra D, Wu J, Papangeli I, Chun HJ. Endothelium as a gatekeeper of fatty acid transport. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(2):99-106. doi: 10.1016/j.tem.2013.11.001.
104. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metab*. 2017;25(5):1027-1036. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.015.
105. Guillems M, Bonnardel J, Haest B, Vanderborght B, Wagner C, Remmerie A, Bujko A, Martens L, Thoné T, Browaeys R, De Ponti FF, Vanneste B, Zwicker C, Svedberg FR, Vanhalewyn T, Gonçalves A, Lippens S, Devriendt B, Cox E, Ferrero G, Wittamer V, Willaert A, Kaptein SJF, Neyts J, Dallmeier K, Geldhof P, Casaert S, Deplancke B, Ten Dijke P, Hoorens A, Vanlander A, Berrevoet F, Van Nieuwenhove Y, Saeys Y, Saelens W, Van Vlierberghe H, Devisscher L, Scott CL. Spatial proteogenomics reveals distinct and evolutionarily conserved hepatic macrophage niches. *Cell*. 2022;185(2):379-396.e38. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.018.
106. Chapman FA, Nyimani D, Maguire JJ, Davenport AP, Newby DE, Dhaun N. The therapeutic potential of apelin in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(12):840-853. doi: 10.1038/s41581-021-00461-z.
107. LeCouter J, Kowalski J, Foster J, Hass P, Zhang Z, Dillard-Telm L, Frantz G, Rangell L, DeGuzman L, Keller GA, Peale F, Gurney A, Hillan KJ, Ferrara N. Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium. *Nature*. 2001;412(6850):877-84. doi: 10.1038/35091000.
108. Allen BL, Filla MS, Rapraeger AC. Role of heparan sulfate as a tissue-specific regulator of FGF-4 and FGF receptor recognition. *J Cell Biol*. 2001;155(5):845-58. doi: 10.1083/jcb.200106075.
109. Wang Y, Cho C, Williams J, Smallwood PM, Zhang C, Junge HJ, Nathans J. Interplay of the Norrin and Wnt7a/Wnt7b signaling systems in blood-brain barrier and blood-retina barrier development and maintenance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(50):E11827-E11836. doi: 10.1073/pnas.1813217115.
110. Alvarez JJ, Dodelet-Devillers A, Kebir H, Ifergan I, Fabre PJ, Terouz S, Sabbagh M, Wosik K, Bourbonnière L, Bernard M, van Horssen J, de Vries HE, Charron F, Prat A. The Hedgehog pathway promotes blood-brain barrier integrity and CNS immune quiescence. *Science*. 2011;334(6063):1727-31. doi: 10.1126/science.1206936.
111. Baehr A, Umansky KB, Bassat E, Jurisch V, Klett K, Bozoglu T, Hornaschewitz N, Solyanik O, Kain D, Ferraro B, Cohen-Rabi R, Krane M, Cyran C, Soehnlein O, Laugwitz KL,

- Hinkel R, Kupatt C, Tzahor E. Agrin Promotes Coordinated Therapeutic Processes Leading to Improved Cardiac Repair in Pigs. *Circulation*. 2020;142(9):868-881. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045116.
112. Ding BS, Nolan DJ, Guo P, Babazadeh AO, Cao Z, Rosenwaks Z, Crystal RG, Simons M, Sato TN, Worgall S, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. *Cell*. 2011;147(3):539-53. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.003.
113. Shao Y, Saredy J, Yang WY, Sun Y, Lu Y, Saaoud F, Drummer C 4th, Johnson C, Xu K, Jiang X, Wang H, Yang X. Vascular Endothelial Cells and Innate Immunity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(6):e138-e152. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314330.
114. Zhou B, Magana L, Hong Z, Huang LS, Chakraborty S, Tsukasaki Y, Huang C, Wang L, Di A, Ganesh B, Gao X, Rehman J, Malik AB. The angiocrine Rspodin3 instructs interstitial macrophage transition via metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1430-1443. doi: 10.1038/s41590-020-0764-8.
115. Zhang J, Muri J, Fitzgerald G, Gorski T, Gianni-Barrera R, Masschelein E, D'Hulst G, Gilardoni P, Turiel G, Fan Z, Wang T, Planque M, Carmeliet P, Pellerin L, Wolfrum C, Fendt SM, Banfi A, Stockmann C, Soro-Arnáiz I, Kopf M, De Bock K. Endothelial Lactate Controls Muscle Regeneration from Ischemia by Inducing M2-like Macrophage Polarization. *Cell Metab*. 2020;31(6):1136-1153.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.004.
116. Moura Silva H, Kitoko JZ, Queiroz CP, Kroehling L, Matheis F, Yang KL, Reis BS, Ren-Fielding C, Littman DR, Bozza MT, Mucida D, Lafaille JJ. c-MAF-dependent perivascular macrophages regulate diet-induced metabolic syndrome. *Sci Immunol*. 2021;6(64):eabg7506. doi: 10.1126/sciimmunol.abg7506.
117. Monelli E, Villacampa P, Zabala-Letona A, Martinez-Romero A, Llana J, Beiroa D, Gouveia L, Chivite I, Zagmutt S, Gama-Perez P, Osorio-Conles O, Muixi L, Martinez-Gonzalez A, Castillo SD, Martin-Martín N, Castel P, Valcarcel-Jimenez L, Garcia-Gonzalez I, Villena JA, Fernandez-Ruiz S, Serra D, Herrero L, Benedito R, Garcia-Roves P, Vidal J, Cohen P, Nogueiras R, Claret M, Carracedo A, Graupera M. Angiocrine polyamine production regulates adiposity. *Nat Metab*. 2022;4(3):327-343. doi: 10.1038/s42255-022-00544-6.
118. Alon R, Sportiello M, Kozlovski S, Kumar A, Reilly EC, Zarbock A, Garbi N, Topham DJ. Leukocyte trafficking to the lungs and beyond: lessons from influenza for COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(1):49-64. doi: 10.1038/s41577-020-00470-2.
119. Yao Z, Mates JM, Cheplowitz AM, Hammer LP, Maiseyue A, Phillips GS, Wewers MD, Rajaram MV, Robinson JM, Anderson CL, Ganesan LP. Blood-Borne Lipopolysaccharide Is Rapidly Eliminated by Liver Sinusoidal Endothelial Cells via High-Density Lipoprotein. *J Immunol*. 2016;197(6):2390-9. doi: 10.4049/jimmunol.1600702.
120. Carpino G, Del Ben M, Pastori D, Carnevale R, Baratta F, Overi D, Francis H, Cardinale V, Onori P, Safarikia S, Cammisotto V, Alvaro D, Svegliati-Baroni G, Angelico F, Gaudio E, Violi F. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(2):470-485. doi: 10.1002/hep.31056.

Для цитирования: Маркова В.Е., Шишкова Д.К., Фролов А.В., Малашичева А.Б. Патофизиологическая значимость молекулярной гетерогенности эндотелиальных клеток. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(4): 135-155. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-135-155

To cite: Markova V.E., Shishkova D.K., Frolov A.V., Malashicheva A.B. Pathophysiological significance of endothelial heterogeneity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(4): 135-155. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-135-155