

Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы

К.м.н. Е.Ю. Юпатов¹, к.м.н. Т.Е. Курманбаев², Ю.Л. Тимошкова²

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань
²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

У человека и животных основную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности организма играет уровень метаболизма в тканях, который напрямую зависит от скорости кровотока. Эндотелиальные клетки образуют внутреннюю оболочку сосудов и играют важную роль в процессе тканевого дыхания и метаболизма. Они обладают уникальной способностью к репарации и активно участвуют в процессе неоваскуляризации на протяжении всей жизни. Разные типы эндотелиальных клеток обладают метаболическими свойствами, которые определяют их функцию в ангиогенезе при стимуляции факторами роста. Гипоксия является одним из основных стимуляторов ангиогенеза, что занимает важное место в патогенезе атеросклероза и злокачественных новообразований. Чувствительность к повреждающим факторам обуславливает развитие дисфункции эндотелия с увеличением проницаемости сосудистой стенки и индукции синтеза цитокинов и молекул адгезии, созданием протромботической среды, дедифференциацией клеток, что в итоге приводит к нарушению функции органа. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в ряде патологических состояний, например преэклампсии, атеросклероза, а также осложнений COVID-19. В обзоре приводятся современные данные об особенностях метаболизма эндотелия, участии последнего в ангиогенезе, а также роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе COVID-19.

Ключевые слова: эндотелий, ангиогенез, дисфункция эндотелия, гипоксия, гликолиз, новая коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы. РМЖ. 2022;3:20–23.

ABSTRACT

Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review)

E.Yu. Yupatov¹, T.E. Kurmanbaev², Yu.L. Timoshkova²

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Tissue metabolism, which directly depends on blood flow velocity, is crucial for the normal functioning of human and animal organisms. Endothelial cells have an essential role in tissue respiration and metabolism. These cells are characterized by unique reparative activity extensively involved in angiogenesis throughout life. Various endothelial cells have metabolic properties that determine their functions during angiogenesis when stimulated with growth factors. Hypoxia is one of the principal stimulators of angiogenesis, thereby having a vital role in the pathogenesis of atherosclerosis and malignancies. Susceptibility to damaging factors accounts for endothelial dysfunction with increased vascular permeability, cytokine and adhesion molecule synthesis, generation of pro-thrombotic environment, and cell dedifferentiation. The result is organ dysfunction. Endothelial dysfunction is the critical element of many disorders, e.g., preeclampsia, atherosclerosis, and COVID-19 complications. This paper reviews current data on endothelial metabolism, involvement in angiogenesis, and the role of endothelial dysfunction in the COVID-19 pathogenesis.

Keywords: endothelium, angiogenesis, endothelial dysfunction, hypoxia, glycolysis, COVID-19.

For citation: Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L. Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review). RMJ. 2022;3:20–23.

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса в норме и при различных заболеваниях. Под термином «функция эндотелия» принято подразумевать регуляцию капиллярного кровотока, осуществляемую за счет динамической смены фаз вазоконстрикции и вазодилатации сосудов резистивного типа в соответствии с потребностями клеточного обмена веществ [1, 2], соответственно, «дисфункция эндотелия» — это нарушение регуляции динамической реакции сосудов в ответ на соответствующие раздражители. Дисфункция эндотелия лежит в основе множества патологических

состояний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, преэклампсия [1–3].

Эндотелиальные клетки (ЭК) являются клетками внутренней оболочки сосудов и играют важную роль в процессе тканевого дыхания и метаболизма. Нормальные ЭК взрослого человека остаются в основном неподвижными, но могут быстро активироваться в ответ на травму или патологические состояния, когда требуется ангиогенез [4]. Ангиогенез регулируется тремя основными подтипами ЭК, которые выполняют специализированные задачи: клетки, инициирующие ангиогенез, которые направляют рост сосудистого отростка в ответ на факторы роста; стеблевые клет-

ки, которые разрастаются и удлиняют росток; покоящиеся клетки, которые присутствуют в новообразующихся сосудах и регулируют сосудистый гомеостаз и функцию эндотелиального барьера [5, 6]. В обзоре представлены данные литературы о функции и дисфункции ЭК. Нами проведен поиск и анализ опубликованных полнотекстовых обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed за период с 2004 по 2021 г. Приоритет отдавался оригинальным статьям, посвященным исследованиям состояния эндотелия, а также его изменениям при различных заболеваниях у людей. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: эндотелий, дисфункция эндотелия, физиология эндотелия.

ПРОЦЕСС НЕОВАСКУЛОГЕНЕЗА

Сосудистая сеть раньше всех остальных органов формируется в процессе онтогенеза и впоследствии созревает в замкнутую сложную систему сосудов различного диаметра. Все органы и ткани организма, за исключением хрящевой ткани и роговицы, зависят от тока крови, необходимого для осуществления процессов жизнедеятельности [4, 7].

Процесс васкулогенеза начинается на раннем этапе развития эмбриона. Мезодермальные ангиобласты объединяются с образованием примитивных сосудистоподобных трубок, лишенных стенки, также в процессе первичного ангиогенеза принимают участие гемангиобласты, впоследствии дифференцирующиеся в эндотелиальные и гемопоэтические клетки [8, 9].

Последующее ремоделирование сосудистого русла достигается двумя механизмами: инвагинацией и прорастанием сосудов. Инвагинация приводит к расширению капиллярного русла за счет «разделения» капилляра на два соседних сосуда, при этом противоположные стенки первичного сосуда выступают в его просвет, происходит контакт ЭК друг с другом, чтобы сформировать локальный эндотелиальный бислой, с имеющимися связями между ЭК. Перициты и миофибробласты покрывают образовавшийся полый транскапиллярный столб, который увеличивается по окружности, разделяя капилляр на два параллельных сосуда [10].

Прорастание сосудов возникает в результате увеличивающейся потребности тканей в кислороде, что стимулирует выработку факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), факторов роста фибробластов и других проангиогенных факторов. VEGF стимулируют рецепторы на поверхности эндотелия, в результате чего развивается локальная релаксация сосуда, происходит разрушение контактов между эндотелиоцитами, отделение перицитов и разрушение базальной мембраны. Далее происходит миграция клеток эндотелия и удлинение будущего сосудистого ростка. При этом дифференцируются концевые и стеблевые ЭК [11].

Несмотря на то, что процесс прорастания происходит из ЭК одного и того же сосуда, концевые и стеблевые клетки в формирующемся сосуде различаются как функционально, так и морфологически. Концевые клетки имеют многочисленные филоподии и выступы, соответствующие их высокоподвижному поведению, тогда как у стеблевых клеток относительно мало филоподий [12].

Интересно, что ЭК, являющаяся клеткой-инициатором прорастания, «навязывает» фенотип клеткам посредством экспрессии лиганда Notch Delta-like 4 (Dll4). В соседних ЭК Dll4 связывает рецепторы Notch, вызывая высвобождение внутриклеточного домена Notch и управление экспрессией рецептора VEGF1 (VEGFR1) [13], на фоне снижения экспрессии VEGFR2. Повышенное соотношение VEGFR1/VEGFR2 снижает чувствительность ЭК к VEGF и «навязывает» фенотип стеблевых клеток [14].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

В метаболизме ЭК основную роль занимает процесс гликолиза, который имеет ряд преимуществ перед окислительным фосфорилированием: во-первых, высокая скорость гликолиза поддерживает продукцию лактата, который функционирует как проангиогенная сигнальная молекула [15, 16]. Во-вторых, активные формы кислорода сохраняются на минимальном уровне, тогда как количество кислорода, доступного для передачи тканям, остается на достаточном уровне [17]; в-третьих, зависимость от гликолиза создает предпосылки для прорастания ЭК в бессосудистую, гипоксическую среду, где уровни интерстициальной глюкозы не ограничивают скорость процесса [18, 19].

Активность процесса гликолиза напрямую зависит от стимуляции VEGF, которые способны повышать уровень экспрессии переносчика глюкозы 1 и гликолитических ферментов, таких как лактатдегидрогеназа (ЛДГ) А и бифункциональная 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3). Последняя является регулятором гликолиза и использует свою киназную активность (которая в 700 раз превышает фосфатазную активность) для выработки фруктозо-2,6-бисфосфата, который аллостерически активирует ограничивающий скорость гликолитический фермент фосфофруктокиназу-1. Несмотря на то, что генетически обусловленный дефицит или химическое ингибирование PFKFB3 лишь частично (на 40%) снижает гликолиз, этого достаточно, чтобы существенно нарушить прорастание ЭК *in vitro*, а также ветвление и разрастание сосудов *in vivo* [20–22]. В зрелом эндотелии наблюдается снижение активности гликолиза и уменьшение количества митохондрий, что обуславливает функциональный покой эндотелия [23].

Следует отметить, что количество митохондрий в эндотелии составляет примерно 2–6%, при этом в гепатоцитах их содержится 28%. Однако при переходе из состояния покоя в ангиогенез потребление кислорода в ЭК усиливается в 3 раза [24]. При этом работа митохондрий эндотелия согласуется с эффектом Крэбтри, при котором более низкие уровни глюкозы (~1 ммоль/л) вызывают усиление митохондриального дыхания с противоположными эффектами (ингибирование роста и снижение дыхания) при высоких уровнях глюкозы [25].

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ В ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

Эндотелиальные клетки не только способны накапливать липиды, но также самостоятельно их синтезировать. Поскольку ферменты синтеза триглицеридов находят-

ся в эндоплазматическом ретикулуме, образование липидных капель *de novo* предположительно происходит в его мембране. При необходимости липиды гидролизуются с образованием жирных кислот при участии триглицеридлипазы жировой ткани, гормоночувствительной липазы и моноглицеридлипазы [26]. Кавеолы (Cav-1–3) представляют собой белки оболочки, управляющие биоге-незом кавеол, т. е. микродоменов липидных рафтов с кол-бообразной структурой выпячивания 60–100 нм. Потеря эндотелиального Cav-1 нарушает образование липидных капель за счет усиленного липолиза под влиянием гормоночувствительной липазы, что, возможно, объясняет, почему мышцы с дефицитом Cav-1 защищены от атеросклероза [27]. Образование липидных капель в ЭК необходимо для предотвращения липотоксичности, обеспечения процесса β -окисления жирных кислот для снижения интенсивности процесса гликолиза и высвобождения жирных кислот из ЭК в соседние периваскулярные клетки [26].

Таким образом, ЭК принимают активное участие в обмене липидов: синтез липидов в ЭК необходим для их миграции, ингибирование ацетил-КоА-карбоксилазы сдвигает липидный состав мембран ЭК в сторону увеличения уровня полиненасыщенных жирных кислот, что снижает текучесть мембран, образование филоподий и миграцию ЭК [28]. Наличие липидов в ЭК способно вызвать дисфункцию эндотелия: окисленные фосфолипиды, увеличивают секрецию пуринов, при этом для поддержания клеточного уровня АТФ ЭК увеличивают синтез глицина посредством регуляции митохондриальной метилентетрагидрофолат дегидрогеназы/циклогидролазы [29]. ЭК транспортируют липиды в другие клетки. При этом важное значение в этом процессе имеет транслоказа жирных кислот FAT/CD36, отвечающая за перенос жирных кислот через клеточную мембрану. Внутри ЭК липиды находятся либо в свободном состоянии в виде жирных кислот, либо связаны с белками, связывающими жирные кислоты, которые транспортируют жирные кислоты к местам назначения [30].

Таким образом, эндотелий сосудов играет жизненно важную и повсеместную роль в сосудистом гомеостазе, регулируя транспорт клеток, питательных веществ и метаболитов между кровотоком и подлежащими тканями. Сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, курение способны вызывать дисфункцию эндотелия, проявлением которой могут быть: повреждение и утрата целостности с увеличением проницаемости сосудистой стенки, индукция синтеза цитокинов и молекул адгезии, метаболические нарушения, создание протромботической среды, дедифференциация клеток [31].

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ

При тканевой гипоксии увеличивается экспрессия факторов, индуцируемых гипоксией (*hypoxia-inducible factors*, HIF-факторы), за счет пролилгидроксилазы (*prolyl hydroxylase domain*, PHD). PHD необходим кислород для гидроксилирования субъединицы HIF α . Во время гипоксии PHD теряет способность гидроксилировать HIF из-за их ферментативной зависимости от кислорода, и потеря этого механизма деградации приводит к активации HIF-опосредованной программы транскрипции, которая включает в себя индукцию ангиогенеза, метаболизма глюкозы и рас-

сматривается как важный фактор в развитии злокачественных опухолей. HIF транскрипционно функционирует как гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF α и HIF β s, который связывается с элементом ответа на гипоксию в промоторе генов-мишеней. В большинстве типов клеток HIF-1 экспрессируется при острой гипоксии. Переход от HIF-1 к HIF-2 наблюдается в случае хронизации процесса гипоксии, несмотря на то, что большинство генов регулируется и тем и другим фактором одновременно [32]. HIF-2 α увеличивает экспрессию тирозинфосфатазы, что, в свою очередь, снижает фосфорилирование V-кадгерина, поддерживая целостность связи, и предотвращает потерю барьерной функции эндотелия [33]. Экспрессия HIF-1 α в альвеолярных ЭК усиливает реакцию воспаления и способствует клеточноопосредованному воспалению с активацией CD4⁺ и CD8⁺, а также увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 2 и фактора некроза опухоли- α , которые подавляют CD55, в результате чего происходит усиление комплемент-ассоциированного повреждения эндотелия [34]. Кроме того, HIF-1 α миелоидных клеток является ключевым фактором активации клеток в условиях гипоксии и воспаления за счет модуляции клеточной энергетике, активации гликолитических ферментов и транспортеров глюкозы, что позволяет генерировать АТФ в условиях гипоксии и предотвращать апоптоз клеток врожденного иммунитета. Однако при хронических инфекциях HIF-1 α предотвращает чрезмерное рекрутирование лимфоцитов в интерстиций легких и иммунопатологические последствия для организма хозяина [35]. Увеличение количества циркулирующих ЭК-предшественников положительно коррелирует с выживаемостью пациентов [36].

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ COVID-19

Исходное повреждение эндотелия обнаруживается у пациентов с сахарным диабетом и ожирением за счет повышения содержания адипокинов в плазме: этот эффект связан с активацией на фоне воспаления криопирин и аутокринной продукцией ИЛ-1 β [37]. Присоединение инфекции усиливает имеющееся повреждение эндотелия, что вызывает избыточное образование тромбина и снижение фибринолиза [38, 39]. Тромбин способствует дальнейшему повреждению эндотелия, которое можно предотвратить *in vitro* с помощью агонистов хемокинового (мотив С-Х-С) рецептора-4 (CXCR4), таких как убиквитин [40]. Более того, гипоксия может привести к увеличению экспрессии HIF-1 α и гиперкоагуляции [41]. Таким образом, у пациентов с пневмонией COVID-19 регистрируется более высокая частота тромботических эпизодов, в то время как повышенная проницаемость сосудов, по-видимому, тесно связана с повышенным тромбозом. В частности, у пациентов с пневмонией и органной недостаточностью повышенная проницаемость сосудов сильно коррелировала с тяжелой лимфопенией [42].

При проведении КТ органов грудной клетки у пациентов с COVID-19 обнаружено более раннее появление интерстициального отека легких по сравнению с пациентами, имеющими острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), с последующим присоединением альвеолярного отека, что ставит под сомнение сходство повреждения легких при COVID-19 и ОРДС. При патогистологическом исследовании образцов легочной ткани, взятых у пациентов, умерших от COVID-19, обнаруживается диффуз-

ный микроциркуляторный и макрососудистый тромбоз, что не характерно для ОРДС [43]. При этом признаков васкулита и ДВС-синдрома не наблюдается: количество антитромбина-III, фибриногена и уровень тромбоцитов незначительно снижаются на ранних этапах заболевания, в то время как уровень D-димера прогрессивно увеличивается и является прогностическим признаком тяжелого течения COVID-19 [44].

Апоптоз клеток эндотелия сосудов легких может быть также вызван наличием хронического воспаления, например при хронической обструктивной болезни легких, или остро возникать на фоне ОРДС; в последнем случае он активируется киназой Брутона, ИЛ-17. На фоне повреждения эндотелия наблюдается выделение ЛДГ в кровь апоптозными ЭК [45]. Апоптоз клеток эндотелия также может возникать на фоне вирусных инфекций путем аутофагии, которая индуцируется НАДФН-оксидазой-2 [46]. Кроме того, эндотелий лимфатических сосудов легких наиболее чувствителен к окислительному стрессу, и при инфицировании SARS-CoV-2 именно эта популяция клеток подвергается наибольшему повреждению [47].

До настоящего времени остается спорным вопрос участия тромбоцитов в процессе повреждения эндотелия при COVID-19. Известно, что низкое количество тромбоцитов увеличивает в 5 раз смертность от COVID-19, хотя опубликованные показатели неоднородны. Чаще у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение уровня тромбоцитов, что, вероятно, связано с повышением содержания в сыворотке тромбопоэтина на фоне пневмонии [48–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 заставила обратить более пристальное внимание на изучение свойств эндотелия и предоставить практическому здравоохранению инструменты для патогенетически обоснованной терапии заболеваний, связанных с патологией эндотелия. Представленный обзор данных литературы позволяет еще раз обозначить проблему эндотелиальной дисфункции, увидеть, что эндотелий является уникальной структурой, регулирующей деятельность всего макроорганизма, а нарушение функции ЭК является важным патогенетическим механизмом, лежащим в основе генеза различных заболеваний. Несмотря на то, что имеются сведения о маркерах дисфункции эндотелия, таких как HIF, VEGF, на наш взгляд, необходим дальнейший поиск новых маркеров, применимых в рутинной клинической практике. Безусловно важным направлением выступает поиск терапевтических стратегий коррекции эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733–742. [Shabrov A.V., Apreyan A.G., Dobkes A.L. et al. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):733–742 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
2. Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. Фундаментальные исследования. 2012;2(8):271–273. [Akimtseva Ye.A., Kotovshchikova Ye.F. Markers of endothelial dysfunction as predictors of coronary stent rethrombosis. Fundamental'nyye issledovaniya. 2012;2(8):271–273 (in Russ.)].
3. Boeldt D.S., Bird I.M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. J Endocrinol. 2017;232(1):R27–R44. DOI: 10.1530/JOE-16-0340.
4. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. Cell. 2011;146(6):873–887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039.

5. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease, and medicine. Nature. 2005;438(7070):932–936. DOI: 10.1038/nature04478.
6. Mazzone M., Dettori D., de Oliveira R.L. et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization. Cell. 2009;136(5):839–851. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.020.
7. Wilting J., Chao T.I. Integrated vascular anatomy. In: PanVascular Medicine. Edited by Lanzer P. Berlin: Springer; 2015:193–241. DOI: 10.1007/978-3-642-37078-6_252.
8. Ferguson J.E. 3rd, Kelley R.W., Patterson C. Mechanisms of endothelial differentiation in embryonic vasculogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(11):2246–2254. DOI: 10.1161/01.ATV.0000183609.55154.44.
9. Patel-Hett S., D'Amore P.A. Signal transduction in vasculogenesis and developmental angiogenesis. Int J Dev Biol. 2011;55(4–5):353–363. DOI: 10.1387/ijdb.103213sp.
10. Makanya A.N., Hlushchuk R., Djonov V.G. Intussusceptive angiogenesis and its role in vascular morphogenesis, patterning, and remodeling. Angiogenesis. 2009;12(2):113–123. DOI: 10.1007/s10456-009-9129-5.
11. Wacker A., Gerhardt H. Endothelial development taking shape. Curr Opin Cell Biol. 2011;23(6):676–685. DOI: 10.1016/j.ccb.2011.10.002.
12. Gerhardt H., Golding M., Fruttiger M. et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. J Cell Biol. 2003;161(6):1163–1177. DOI: 10.1083/jcb.200302047.
13. Funahashi Y., Shawber C.J., Vorontchikhina M. et al. Notch regulates the angiogenic response via induction of VEGFR-1. J Angiogenesis Res. 2010;2(1):3. DOI: 10.1186/2040-2384-2-3.
14. Phng L.K., Gerhardt H. Angiogenesis: a team effort coordinated by notch. Dev Cell. 2009;16(2):196–208. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.01.015.
15. Hunt T.K., Aslam R.S., Beckert S. et al. Aerobically derived lactate stimulates revascularization and tissue repair via redox mechanisms. Antioxid Redox Signal. 2007;9(8):1115–1124. DOI: 10.1089/ars.2007.1674.
16. Sonveaux P., Copetti T., De Saedeleer C.J. et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. PLoS One. 2012;7(3):e33418. DOI: 10.1371/journal.pone.0033418.
17. Eelen G., de Zeeuw P., Treps L. et al. Endothelial cell metabolism. Physiol Rev. 2018;98(1):3–58. DOI: 10.1152/physrev.00001.2017.
18. Buchwald P. A local glucose- and oxygen concentration-based insulin secretion model for pancreatic islets. Theor Biol Med Model. 2011;8:20. DOI: 10.1186/1742-4682-8-20.
19. Gatenby R.A., Gillies R.J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? Nat Rev Cancer. 2004;4(11):891–899. DOI: 10.1038/nrc1478.
20. De Bock K., Georgiadou M., Schoors S. et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting. Cell. 2013;154(3):651–663. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.037.
21. Schoors S., De Bock K., Cantelmo A.R. et al. Partial and transient reduction of glycolysis by PFKFB3 blockade reduces pathological angiogenesis. Cell Metab. 2014;19(1):37–48. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.11.008.
22. Xu Y., An X., Guo X. et al. Endothelial PFKFB3 plays a critical role in angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(6):1231–1239. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303041.
23. Wong B.W., Marsch E., Treps L. et al. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. EMBO J. 2017;36(15):2187–2203. DOI: 10.15252/embj.201696150.
24. Tang X., Luo Y.X., Chen H.Z., Liu D.P. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. Front Physiol. 2014;5:175. DOI: 10.3389/fphys.2014.00175.
25. Koziel A., Woyda-Ploszczyca A., Kicinska A., Jarmuszkiwicz W. The influence of high glucose on the aerobic metabolism of endothelial EA.hy926 cells. Pflugers Arch. 2012;464(6):657–669. DOI: 10.1007/s00424-012-1156-1.
26. Kuo A., Lee M.Y., Sessa W.C. Lipid droplet biogenesis and function in the endothelium. Circ Res. 2017;120(8):1289–1297. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310498.
27. Kuo A., Lee M.Y., Yang K. et al. Caveolin-1 regulates lipid droplet metabolism in endothelial cells via autocrine prostacyclin-stimulated, cAMP-mediated lipolysis. J Biol Chem. 2018;293(3):973–983. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000980.
28. Glatzel D.K., Koerberle A., Pein H. et al. Acetyl-CoA carboxylase 1 regulates endothelial cell migration by shifting the phospholipid composition. J Lipid Res. 2018;59(2):298–311. DOI: 10.1194/jlr.M080101.
29. Hitzel J., Lee E., Zhang Y. et al. Oxidized phospholipids regulate amino acid metabolism through MTHFD2 to facilitate nucleotide release in endothelial cells. Nat Commun. 2018;9(1):1–18. DOI: 10.1038/s41467-018-04602-0.
30. Harjes U., Kalucka J., Carmeliet P. Targeting fatty acid metabolism in cancer and endothelial cells. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;97:15–21. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.011.
31. Li X., Sun X., Carmeliet P. Hallmarks of endothelial cell metabolism in health and disease. Cell Metab. 2019;30(3):414–433. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.011.
32. Bartoszewski R., Moszyńska A., Serocki M. et al. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. FASEB J. 2019;33(7):7929–7941. DOI: 10.1096/fj.201802650RR.
33. Gong H., Rehman J., Tang H. et al. HIF2α signaling inhibits adherens junctional disruption in acute lung injury. J Clin Invest. 2015;125(2):652–664. DOI: 10.1172/JCI77701.
34. Fattahi F., Kalbitz M., Malan E.A. et al. Complement-induced activation of MAPKs and Akt during sepsis: role in cardiac dysfunction. FASEB J. 2017;31(9):4129–4139. DOI: 10.1096/fj.201700140R.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>