

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ КЛЕТКА КАК МИШЕНЬ ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИЙ И ИХ КОМПОНЕНТОВ

Член-корреспондент РАМН ФРЕЙДЛИН И. С., СТАРИКОВА Э. А.

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург

Фрейдлин И. С., Старикова Э. А. Эндотелиальная клетка как мишень действия бактерий и их компонентов // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 4. С.95–106. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Обзор посвящен последним достижениям в области изучения функций эндотелиальных клеток при инфекции и воспалении. Важнейшей функцией эндотелиальных клеток при инфекции является распознавание патогенов и воспалительных стимулов от фагоцитов. При контакте с патогенами эндотелиальные клетки индуцируют воспалительный ответ через посредство разных рецепторов, включая Toll-подобные рецепторы (TLRs). Экспрессия TLRs показана на разных эндотелиальных клетках, она значительно возрастает в условиях воспаления. TLRs используют разные сигнальные пути для передачи сигналов активации экспрессии провоспалительных генов.

Активированные эндотелиальные клетки принимают участие в реакциях врожденного иммунитета за счет продукции провоспалительных цитокинов и экспрессии адгезионных молекул. В обзоре заострено внимание на роли активированных эндотелиальных клеток в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, воспалении, деструкции клеток и ангиогенезе. Во многих недавних публикациях показано, что сосудистый воспалительный ответ ограничивается противовоспалительными механизмами. Представляется логичным рассматривать эндотелиальную клетку как мишень лечебных воздействий, направленных на нормализацию иммунитета и разрешение воспалительного процесса.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, бактерии, инфекция, воспаление, рецепторы эндотелиальных клеток, распознавание бактерий, цитокины, ангиогенез.

Freidlin I. S., Starikova E. A. Endothelial cell as a target of bacteria and their components // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 95–106. Institute of Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

This review highlights recent advances in the field of endothelial cells function during infection and inflammation. The primary function of endothelial cells during infection is to recognize pathogens and inflammatory stimuli from phagocytes. Endothelial cells exposed to pathogens induce an inflammatory response through different receptors including TLRs. TLRs expression has been demonstrated on various endothelial cells and significantly increases under inflammatory conditions. TLRs use different signaling pathways to trigger signals resulting in proinflammatory genes expression. Activated endothelial cells take part in the innate immune response with production of inflammatory cytokines and expression of adhesive molecules. This review is focused on the role of activated endothelial cells in innate and adaptive immunity, inflammation, destruction of cells and angiogenesis. Much recent work shows that vascular inflammatory responses can be limited by anti-inflammatory mechanisms. It seems logical to look at endothelial cells as therapeutic targets when aiming at reestablishing normal immunity and resolve inflammation.

Key words: endothelial cells, bacteria, infection, inflammation, receptors of endothelial cells, recognizing of bacteria, cytokines, angiogenesis.

Для корреспонденции: Фрейдлин Ирина Соломоновна, тел. сл. 2342929, моб. 8-911-9194073, E-mail: irinaf-n@yandex.ru

Эндотелиальные клетки (ЕС) являются наиболее динамичными и биологически активными клеточными компонентами кровеносных сосудов. На ЕС распространяются общие морфологические характеристики эпителиальных клеток: расположение клеток сомкнутым пластом; минимальное количество межклеточного вещества, узкие межклеточные пространства; наличие развитых межклеточных соединений; пограничное положение и связанная с этим полярность клеток: апикальный полюс ЕС направлен в просвет сосуда, а базальный полюс связан с базальной мембраной, которая находится между эндотелием и подлежащей рыхлой волокнистой соединительной тканью [1].

Большинство функций ЕС прямо или опосредованно связано с работой иммунной системы. ЕС способны активно участвовать в реализации воспалительного ответа и адаптивного иммунного ответа посредством регуляции миграции лейкоцитов, презентации антигенов, регуляции ангиогенеза, проницаемости, сосудистого тонуса, процессов коагуляции [5].

Активация ЕС при бактериальной инфекции происходит благодаря наличию у них рецепторов, которые непосредственно распознают компоненты инфицирующего организма бактерий. Кроме того, на поверхности ЕС имеются рецепторы, экспрессия которых индуцируется при бактериальной инфекции

(рецепторы цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, рецепторы для компонентов комплемента, Fc-рецепторы и др.).

РЕЦЕПТОРЫ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО РАСПОЗНАВАНИЯ БАКТЕРИЙ

Паттернраспознающие рецепторы (PRR): экспрессия, регуляция экспрессии. ЕС экспрессируют большинство известных PRRs. Наиболее подробно изучена экспрессия Toll-подобных рецепторов (TLRs). TLRs можно разделить на две субпопуляции. TLR1, 2, 4, 5, 6, 11 экспрессируются только на поверхности клеток и распознают мембранные компоненты микроорганизмов: липиды, липопротеиды (LP) и протеины. В отличие от них, TLR3, 7, 8, 9 локализируются внутриклеточно в эндосомах или лизосомах и распознают преимущественно микробные нуклеиновые кислоты.

Каждый TLR состоит из трех доменов: эктодомен, LRR, предназначен для распознавания PAMPs (pathogen-associated molecular patterns); трансмембранный домен обеспечивает связь с внутриклеточным доменом, TIR (гомологичным IL-1R, консервативным у всех TLRs кроме TLR3), который запускает сигнальный путь, приводящий к активации соответствующих факторов транскрипции. TLR распознают широкий круг PAMPs: липиды, липопротеиды, гликаны, пептиды и нуклеиновые кислоты в составе разных микроорганизмов [71]. Кроме PAMPs, TLRs способны распознавать эндогенные молекулы (белки теплового шока HSP60, HSP70, HSP22, фрагменты фибриногена или фибронектина, гиалуронан, гепарансульфат, бигликаны, модифицированные липопротеиды низкой плотности, β -дефензины), которые высвобождаются при воспалении, некрозе, повреждении или гибели клеток организма. Эндогенные лиганды, которые, как и PAMPs, могут активировать клетки, участвующие в защитных реакциях, были объединены в семейство «damage-associated-molecular patterns» (DAMPs). Они выполняют роль «сигналов опасности» – «аларминов».

TLRs могут образовывать гомо- или гетеродимеры: TLR4/TLR4, TLR1/TLR2, TLR2/TLR6. Димеризация необходима для привлечения адаптерных молекул и последующего запуска сигнальных путей к факторам транскрипции. Специфичность ответа на разные патогены обеспечивается вариантами комплексов TLR. Так, комплекс TLR2/TLR1 распознает триацетилированные бактериальные липопептиды, а гетеродимер TLR2/TLR6 – диацетилированные липопептиды микоплазм. Использование разных сигнальных путей обеспечивает наиболее адекватный ответ против конкретного патогена.

ЕС человека из микрососудов кожи перевиваемой линии человеческих дермальных микрососудистых ЕС (HMEC-1) и первичной культуры (HDMEC) экспрессируют все известные TLRs для связывания разных PAMP. Например, LPS через TLR4 активирует эти клетки, а CpGDNA через TLR9 индуцирует супрессию. Ответы различаются у покоящихся и активированных клеток. Провоспалительные условия по-разному изменяют экспрессию разных TLRs [28].

Исходно низкие уровни экспрессии mPNC и белка TLR2 на ЕС микрососудов повышаются при воспалении, под влиянием LPS, TNF α , IFN γ . TLR2 является главным рецептором для PAMPs из грамположительных бактерий и важным фактором защиты от грамотрицательных бактерий [51]. Рецептор TLR2 распознает широкий спектр PAMPs (табл. 1), формируя гетеродимеры с TLR1, TLR6 и с другими молекулами: CD36, CD14, дектином-1 [37]. Введение в организм в качестве иммуномодуляторов гликанов повышает экспрессию TLR2 [13].

При блокаде TLR2 или его ингибции снижается адгезия человеческих моноцитов к ЕС через межклеточные адгезионные молекулы (ICAM-1), а для усиления адгезии моноцитов к ЕС необходимо взаимодействие молекул TLR2, ICAM-1, CR3 [75]. С комплексами TLR2/CD14 или TLR4/CD14 связываются факторы вирулентности бактерий – адгезины *Str.mutans*. Высокая экспрессия TLR2 и TLR1 опосредует активацию клеток липопротеидами *Myc.leprae* у больных туберкулоидной лепрой в отличие от диссеминированной лепроматозной лепры, для которой характерен полиморфизм гена TLR2 [51].

β 2 интегрины, такие, как CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), вовлекаются в цитокиновый ответ на распознавание грамположительных бактерий. Молекула CD14 вовлечена в цитокиновые ответы на разные PAMPs. CD14 в комплексе с TLR2 участвует в распознавании липотейхоевых кислот (LTA) и пептидогликанов (PGN). PGN и LTA стрептококков могут активировать клетки через CD14-зависимые механизмы. Однако CD14 играет более существенную роль при ответе на грамотрицательные бактерии по сравнению с грамположительными [20]. CD14 амплифицирует многие TLR2-опосредованные ответы. TLR2/TLR6 сигналинг частично зависит от CD14. В отличие от моноцитов (Mn) и макрофагов (Mф) ЕС не имеют мембран-связанного белка CD14 и нуждаются в присутствии растворимого CD14. CD36 тоже является кофактором для сигналинга, опосредованного TLR2/TLR6. TLR2 формирует гетеродимеры и с TLR1 [10].

TLR3 спонтанно экспрессируют клетки первичной культуры человеческих ЕС вен пупочного канатика (HUVEC), его экспрессию стимулируют

PRRs, их адаптерные молекулы и лиганды [37]

PRRs	Адаптерные молекулы	Лиганды / агонисты / активаторы: PAMPs	Виды микроорганизмов
TLR1- TLR2	MyD88, TIRAP	Триациллипопептиды	Бактерии
TLR2- TLR6	MyD88, TIRAP	Диациллипопептиды Липотейхоевые кислоты (LTA) Зимозан	Микоплазма Бактерии Грибы
TLR2	MyD88, TIRAP	Пептидогликаны (PGN)б Липоарабиноманнан Порины	Бактерии Микобактерии Бактерии
TLR3	TRIF	Двухцепочечная РНК (dsRNA)	Вирусы
TLR4	MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM	Липополисахарид (LPS)	Бактерии
TLR5	MyD88	Флажеллин	Бактерии
TLR7	MyD88	Одноцепочечная РНК (ssRNA)	РНК-вирусы
TLR8	MyD88	Одноцепочечная РНК (ssRNA)	РНК-вирусы
TLR9	MyD88	ДНК (CpG DNA)	ДНК-вирусы
NOD1	RICK (CARD)	g-D-глутамил-мезо-диаминопимелиновая кислота (iE-DAP)	Бактерии
NOD2	RICK (CARD)	Мурамилдипептиды (MDP)	Бактерии

поли I:C, IFN γ , IL-28, IL-29, STAT1. В человеческих интерстициальных микрососудистых ЕС (HIMES) экспрессия молекул семейства IL-12 регулируется через TLR3. HIMES активируются провоспалительными цитокинами (*TNF α* , *IFN γ* , *IL-1*) и микробными PAMP: липополисахаридами (LPS), LTA, PGN, фрагментами ДНК (CpG-DNA, polyIC) [35]. Через посредство TLR3 polyIC и двухцепочечная РНК (dsRNA) индуцируют экспрессию галектина-9, активирующего разные биологические функции у HUVEC [36].

TLR4, участвующий в распознавании бактериальных LPS, присутствует на многих ЕС и его экспрессия повышается в провоспалительных условиях. Экспрессия мессенжер РНК (mРНК) и белка TLR4 на HMEC активируется под влиянием LPS, IFN γ , TNF α . В ответе TLR4 на LPS принимают участие LPS-связывающий белок (LBP) и молекула CD14. Мембранная форма молекулы CD14 усиливает ответ на LPS, связывая LPS и облегчая его перенос к комплексу TLR4/MD-2. Для распознавания LPS TLR4 комплексируется с гликопротеином MD2, экспрессия которого индуцируется LPS. В распознавании LPS через TLR4 участвуют комплексы CD11b/CD18. Мутации гена, кодирующего TLR4, нередко приводят к изменениям чувствительности ЕС к действию LPS и некоторых патогенов [60].

Об экспрессии TLR5 на HUVEC и других ЕС свидетельствует их способность отвечать на бактериальный флажеллин. Высокий уровень mРНК и белка TLR5 сочетается с продукцией ICAM-1 при кокультивировании ЕС с инфицированными бактериями эпителиальными клетками. Ни TLR7, ни TLR8 не присутствуют у HUVEC, а TLR9 экспрессирован

в ЕС легких мышей и крыс, которые активируются под влиянием CpGDNA, что проявляется индукцией экспрессии IL-8 и ICAM-1 [22].

К рецепторам, опосредующим реакции врожденного иммунитета, относятся также цитозольные рецепторы семейства NLR – NODs (nucleotide-binding oligomerization domains). NODs способны связывать пептиды микроорганизмов и участвуют в регуляции воспалительного ответа. В норме молекулы NODs присутствуют в цитоплазме в неактивном состоянии. Соединение с PAMP изменяет их конформацию, что приводит к олигомеризации молекул и взаимодействию с адаптерными белками, каспазами или киназами. Их лигандами являются PGN-фрагменты: пептиды D-глутамил-мезо-диаминопимелиновые кислоты (iE-DAP) и мурамилдипептиды (MDP). MDP входят в состав PGN грамположительных и грамотрицательных бактерий. NOD1 является рецептором только для грамположительных, NOD2 – для всех бактерий. PGN служат лигандами для поверхностных TLR2, а после захвата бактерии клетками отщепляется MDP, который в цитоплазме связывается с NOD2. NOD1 и NOD2 служат синергистами TLR2 при индукции продукции TNF α и IL-12p40 [80]. NOD1 и NOD2 экспрессируют многие ЕС, их экспрессия увеличивается в ответ на LPS и провоспалительные цитокины. Клетки первичной культуры HUVEC через NOD1 распознают *Listeria monocytogenes* и отвечают активацией факторов транскрипции NF- κ B p38MAPK и усилением продукции IL-8. У ЕС глаза, спонтанно экспрессирующих NOD2, MDP индуцирует транслокацию NF- κ B в ядро и усиливает секрецию IL-6. [22]. На ЕС человеческой аорты

(НАЕСs) и ЕС первичной культуры HUVEC рецепторы NOD1 и NOD2 в комплексе с TLR2 участвуют в распознавании *Chlamydomypha pneumoniae*. Молекула NOD2 контролирует индукцию цитокинов агонистами TLR2, являясь частью TLR2-специфического пути [57]. Выявленные различия экспрессии TLRs на человеческих ЕС важны для понимания роли ЕС в реакциях врожденного иммунитета при защите от разных патогенов, которые могут использовать разные TLRs [27].

Позитивная регуляция экспрессии PRR и их активности при контактах с лигандами и последующей передаче сигнала активации к ядру клетки опосредована провоспалительными цитокинами: TNF, IL-6, IL-1, IL-8, IL-12, IFN γ , которые продуцируются активированными мононуклеарами крови. Поскольку неограниченная позитивная регуляция воспалительного ответа, опосредованного PRR, может привести к чрезмерному накоплению провоспалительных цитокинов, для поддержания гомеостаза необходима альтернативная негативная регуляция PRR-ответа. Уровень экспрессии TLRs должен контролироваться, чтобы быть достаточным для защиты и не допускать повреждения.

Существует множество механизмов супрессии чрезмерной индукции продукции цитокинов путем лимитирования PRR-ответов. Они включают разрушение и секвестрирование сигнальных молекул, ингибирование транскрипции сигналов от PRR и ингибирующие сигналы от других рецепторов, которые служат антагонистами PRR-сигналинга. Например, тирозинфосфатазы SHP1 и SHP2 снижают TLR-опосредованную продукцию провоспалительных цитокинов, ингибируя активацию NF κ B и MAPK [37]. Воспаление, индуцированное через TLRs ЕС, может быть ограничено противовоспалительными механизмами, которые поддерживают целостность и гомеостаз эндотелия сосудов. Противовоспалительные механизмы стенки сосудов включают экзогенные и эндогенные медиаторы. Экзогенными сигналами являются противовоспалительные цитокины (TGF β , IL-10, IL-1ra, IL-13), а также некоторые ростовые и ангиогенные факторы (VEGF, FGF). Активный TGF β продуцируется ЕС при кокультивировании с гладкомышечными клетками (SMCs) и оказывает выраженное противовоспалительное действие на ЕС. Ингибирующее действие IL-10 связано с блокированием активности IKK, ингибированием фосфорилирования I κ B α и блокированием NF- κ B связывания с ДНК в ядре клеток. IL-10 блокирует и MAPK-опосредованный сигнальный путь от TLRs [69]. Противовоспалительные цитокины (IFN β , IL-10) оказывают регулирующее действие на TLR-опосредованный клеточный ответ и могут влиять на кооперативные эффекты разных PRR. Одновременное связывание с лигандами разных TLR может включать механизмы негативной регуляции их активности [71]. Фи-

зиологический ламинарный поток крови в сосудах защищает ЕС от чрезмерной воспалительной активации. Эндогенными цитопротекторами являются гены Bcl-2 и FasL. Растворимая молекула sTLR2, присутствующая в плазме крови и в молоке, ингибирует функции TLR2. NOD2 является негативным регулятором TLR2. Полиморфизм гена TLR2 повышает чувствительность к грамположительным бактериям [11]. Сигнальные системы других PRRs и цитокинов, тирозинкиназы, тирозинфосфатазы могут интерферировать с сигнальными путями TLRs [12, 55].

Сигналинг PRR. TLR-сигналинг представляет собой перекрестный обмен (сигнала от TLR) с сигналами от других поверхностных молекул с конечным позитивным или негативным результатом. Цитоплазматический домен TLR TIR соединяется с адаптерными белками (MyD88, MAL, TRIF, TRAM, TIRAP/Mal, SARM), которые участвуют в активации событий сигнального каскада. Для TLR2, 3, 4, 5, 9 стимуляция бактериальными компонентами приводит к привлечению адаптерных молекул MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) (табл. 1).

Адаптерная молекула MyD88 необходима для индукции секреции провоспалительных цитокинов TNF, IL-1 β , IL-12, IL-6 разными микроорганизмами через разные TLRs. TIRAP/Mal нужна для передачи сигналов от TLR4 и TLR2. TRAM нужна для TLR4-сигналинга, независимого от MyD88 [51, 56]. После связывания лиганды с TLR с помощью MyD88 вовлекаются молекулы IRAKs, вызывая активацию (TRAF)-6 и TAB2. Этот комплекс активирует TGF β -активированную киназу (TAK)-1, которая активирует NF κ B- и/или MAPKs-сигнальные пути. Связывание с лигандами TLR4 или TLR3 привлекает дополнительную адаптерную молекулу TRIF (TIR-содержащий адаптер, индуцирующий IFN β), при участии которой в дополнение к секреции провоспалительных цитокинов передается сигнал секреции IFN β и непрямои активации генов IP-10 и iNOS.

Вовлечение определенных адаптерных молекул влияет на выбор сигнального пути [80]. Запуск конкретного пути сигналинга зависит от ассоциации разных TLRs друг с другом или с PRRs. После начала сигналинга каждый адаптер ведет к активации определенного фактора транскрипции. Предполагается, что различия в структуре бактериальных PAMPs могут влиять на выбор того или иного сигнального пути. Показана способность PGN грамположительных бактерий индуцировать в клетках фосфорилирование факторов транскрипции ATF-1, CREB, c-Jun и AP-1, при посредстве которых активируется синтез цитокинов [32]. Внутриклеточные пути передачи сигналов специфичны для отдельных TLRs. Поэтому цитокиновый профиль оказывается специфичным для конкретных PAMPs, чем придается некоторая степень специфичности механизмам врожденного иммунитета [51].

У ЕС встречаются некоторые особенности сигналинга от TLRs. В клетках НМЕС агонисты TLR4 с вовлечением растворимого CD14 стимулируют активацию NFκB и секрецию IL-6 через сигналин, опосредованный G-белками. А при действии агонистов TLR2 ответ не зависит от сохранности пути опосредованного G-белками [42]. Связывание CpG DNA с TLR9 у ЕС микрососудов легких индуцирует провоспалительный ответ (повышение экспрессии IL-8, ICAM-1) с использованием p38MAPK, NFκB опосредованного сигналинга. CpG DNA и LPS являются синергистами при влиянии на провоспалительный ответ ЕС за счет взаимодействия разных TLRs [43]. Сигнальный путь NOD1 и NOD2 после олигомеризации ведет к активации NFκB при участии молекулы RICK, которая может участвовать в передаче сигнала и от TLR2, и от TLR4. RICK связывается с IKK, что ведет к транслокации NFκB в ядро. NOD могут активировать и MAPK-каскад [80].

Сквенджер-рецепторы. Сквенджер-рецепторы (SR), так же как TLR, непосредственно распознают патогены. Предполагают, что связывание SR с лигандами происходит за счет электростатических взаимодействий. SR являются маркерными молекулами для Mφ и DC, но некоторые SR (LOX-1, SR-A, CD36 и др.) экспрессированы и на ЕС [68, 70, 64]. Эти молекулы распознают модифицированные липопротеиды, старые/апоптотические клетки, активированные тромбоциты, HSP70 и бактериальные клетки [48, 68].

Адгезионные молекулы. Многие бактерии используют интегрины (трансмембранные αβ гетеродимерные рецепторы) для эффективной инвазии и диссеминации. Молекула CD29 (β1-интегрин) способна связывать адгезины и инвазины, на поверхности энтеропатогенных видов рода *Yersinia*. Взаимодействие β1-интегринов с адгезинами и инвазинами бактерий приводит к захвату бактерий с мультимеризацией и интернализацией самих интегриновых рецепторов [33, 67]. Коллагеноподобные белки стрептококков также связываются с β1-интегринами клеток хозяина. Кроме того, стрептококки используют белки внеклеточного матрикса в качестве мостиков, связывающих поверхностные белки бактерий с интегринными на поверхности клеток хозяина, что приводит к индукции эндцитоза бактерий [53].

РЕЦЕПТОРЫ ОПОСРЕДОВАННОГО РАСПОЗНАВАНИЯ БАКТЕРИЙ

Рецепторы иммуноглобулинов. Одним из спорных вопросов остается вопрос о наличии на поверхности ЕС рецепторов для иммуноглобулинов (FcγR). НМЕС экспрессируют FcγRII (CD32). Экспрессия FcγRII и FcγRIII (CD64) на ЕС крупных сосудов человека индуцируется провоспалительными цитоки-

нами TNFα и IFNγ [58]. FcγR на ЕС, кроме своей основной функции связывания иммунных комплексов, опосредуют биологические эффекты С-реактивного белка (CRB) [31, 29].

Рецепторы компонентов комплемента. Ранее полагали, что эффекты комплемента на эндотелии вызваны преимущественно влиянием мембранатакующих комплексов (МАС). В настоящее время на эндотелиальных клетках обнаружены рецепторы анафилатоксинов: C5aR и C3aR [44]. ЕС экспрессируют также рецепторы для пускового компонента системы комплемента C1q [74]. На поверхности HUVEC экспрессированы CR1 (CD35) и CR4 (CD11c/CD18), их экспрессия не изменяется при активации ЕС [16]. ЕС экспрессируют также молекулу CD46 – кофактор протеолиза C3b и C4b, которая опосредует адгезию стрептококков группы А, *Neisseria gonorrhoeae* и *Neisseria meningitidis* к клеткам хозяина и которую бактерии используют для защиты от комплемента [53, 76].

Рецепторы регуляторных медиаторов, индуцированных бактериями. Активированные лейкоциты в процессе развития воспаления являются источником широкого спектра секреторных продуктов: цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. Мишенями действия всех перечисленных молекул становятся ЕС кровеносных сосудов, которые экспрессируют на мембране соответствующие рецепторы [6]. ЕС экспрессируют оба рецептора для TNFα: p55 и p75, однако TNFα активирует ЕС преимущественно через p55. ЕС экспрессируют рецептор IL-1 типа I, ответственный за реализацию основных биологических эффектов этого цитокина [45]. На мембране ЕС обнаружена только gp130 β-субъединица рецептора для IL-6. Однако IL-6 способен активировать ЕС при условии, что IL-6Ra присутствующий в растворимой форме (sIL-6Ra), формирует на мембране ЕС высокоафинный комплекс IL-6/IL-6Ra/gp130 [46]. ЕС экспрессируют β-цепь c-Kit – общую для рецепторов GM-CSF, IL-3, IL-5 и α-цепь общую для рецепторов GM-CSF и IL-3. Что касается рецепторов IL-4 и IL-13, то общая для них γ-цепь не была обнаружена на поверхности ЕС, а их эффекты реализуются через IL-4Ra (CD124) [39]. Влияние IL-12 на ЕС опосредовано IFNγ, обе субъединицы рецептора IFNγ экспрессируются на ЕС [66]. HUVEC имеют низкий уровень спонтанной экспрессии мРНК IL-10R, который значительно увеличивается после обработки клеток провоспалительными цитокинами TNFα, IFNγ и IL-1 [17]. Для ЕС характерна экспрессия широкого спектра рецепторов для ростовых факторов bFGF, GM-CSF, IGF-I, PDGF, VEGF, TGF-beta [14,34].

Хемокины, секретируемые под влиянием продуктов бактериального происхождения, тоже аутокринно и паракринно активируют ЕС. На ЕС обнаружены специфические рецепторы для IL-8, GRO-α, GRO-β, SDF-1, RANTES, MCP-1 и MCP-3 [45, 34].

ПОСЛЕДСТВИЯ РАСПОЗНАВАНИЯ БАКТЕРИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ

Участие в реакциях врожденного иммунитета. К реакциям врожденного иммунитета относится ранний воспалительный ответ, который начинается с активации лейкоцитов, распознающих своими TLR бактериальные PAMP и отвечающих усилением продукции провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины оказывают активирующее действие и на лейкоциты, и на ЕС. Активированные ЕС начинают экспрессировать TLRs, которые распознают и связывают PAMP. За счет этого ЕС получают дополнительные сигналы активации, которая проявляется повышением экспрессии PRRs, адгезионных молекул, цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1). Активированные ЕС играют ведущую роль в рекрутировании лейкоцитов из кровяного русла, продуцируя направляющие молекулы: адгезионные молекулы и хемоаттрактанты. Адгезия лейкоцитов на ЕС обеспечивается взаимодействием лейкоцитарных интегринов (CD11a/CD18, CD11b/CD18) с адгезионными молекулами на ЕС, которые относятся к суперсемейству иммуноглобулинов: ICAM-1, ICAM-2, VCAM. Лейкоциты преодолевают эндотелиальный барьер при участии тех же интегринов и других молекул типа PECAM (CD31), которые экспрессируются и на лейкоцитах, и на ЕС [18, 34].

Мембран-ассоциированные PRRs на ЕС распознают разные микроорганизмы и генерируют воспалительные сигналы, контролируемые реакцией врожденного иммунитета. Если патогены избегают контакта с мембран-ассоциированными PRRs, они распознаются внутриклеточными цитоплазматическими PRRs семейства NOD в цитозоле, которые также индуцируют воспалительный ответ. При инфекциях экспрессия и активность TLRs на ЕС модулируются патогенами. Иммунный ответ зависит от: типа патогена, входных ворот инфекции, интенсивности взаимодействия PAMPs с TLRs, регуляции сигналов трансдукции в TLR-сигнальном каскаде. Превращение местной инфекции в системную становится следствием недостаточности или угнетения TLR-опосредованного ответа ЕС при местной инфекции, дефектности рекрутирования эффекторных клеток для предотвращения распространения инфекции. Распознавание PGN грамположительных бактерий посредством TLR2 может индуцировать либо про-, либо противовоспалительный цитокиновый ответ [12].

Отдельные примеры генетических дефектов TLRs доказывают роль TLRs в защите от инфекций. Сниженной функцией TLR4 отличаются мыши линий C3H/HeJ и ScCr, более чувствительные к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями и

грамположительным *Str.pneumonie*. У мышей TLR4^{-/-} снижено рекрутирование нейтрофилов в очаг инфекции в связи с дефектной продукцией хемокинов и сниженной экспрессией хемокиновых рецепторов у ЕС. TLR2^{-/-} мыши высоко чувствительны к инфекциям, вызванным стафилококком или стрептококком, из-за дефицита стимуляции секреции цитокинов и NO [51]. У мышей – двойных нокаутов по TLR2 и TLR4 резко снижена резистентность к *S.typhimurium*. У двойных нокаутов по TLR2 и TLR9 повышена чувствительность к туберкулезной инфекции. Для мышей-нокаутов MyD88^{-/-} характерно тяжелое течение инфекций [71]. Важная роль TLRs в противoinфекционной защите была убедительно показана при описании больных с частичными дефектами сигнальных путей TLR. Выявлены существенные различия количества и качества цитокинов, индуцированных грамположительными и грамотрицательными бактериями, что связано с распознаванием их разными TLRs [51].

Участие ЕС в распознавании патогенов наиболее вероятно при попадании микробов в кровь, в частности при сепсисе. Под влиянием провоспалительных цитокинов, которые усиленно продуцируются моноцитами/макрофагами при сепсисе, ЕС приобретают провоспалительный фенотип и усиленно экспрессируют TLRs. [19]. У клеток НМЕС-1 повышается экспрессия и функциональная активность TLR2, возрастают ранний ответ секрецией IL-8 и поздний ответ экспрессией iNOS под влиянием смеси TNF α , IL-1 β , IFN γ в сочетании с TLR2-лигандом – LTA [28]. Грамположительные бактерии индуцируют септический шок, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов через TLR2, с которыми связываются компоненты их клеточных стенок: PGN, LP, LTA и др. Септический шок, вызванный грамположительными бактериями, отличается от септического шока, вызванного грамотрицательными бактериями, прежде всего по уровню продукции TNF α , что объясняется связыванием бактериальных компонентов с разными TLRs и последующим использованием разных сигнальных путей. PGN грамположительных бактерий индуцирует секрецию цитокинов клетками через комплексы CD14 с TLR2. При сепсисе ламинарный поток крови в сосудах может регулировать экспрессию и активность TLR2, участвующих в распознавании и связывании грамположительных возбудителей [25]. При неонатальном сепсисе, вызванном стрептококками группы В (GBS), основную роль играют LTA, которые способствуют прикреплению бактерий к ЕС микрососудов через посредство TLR2 с последующим проникновением через гематоэнцефалический барьер. Под влиянием GBS через посредство TLR2 в 60 раз возрастает продукция ЕС IL-8 [24].

Глюкозилтрансфераза (ГТФ) *Str.viridans* индуцирует экспрессию ЕС адгезионных молекул ICAM-1 и продукцию IL-6, усиливая адгезию моноцитов к ЕС. Активация ЕС непосредственно при контакте с ГТФ стрептококка или опосредованно через медиаторы воспаления (TNF α , IL-1, IL-6) приводит к усиленному рекрутированию Мн в очаг инфекции [77]. Ранняя мобилизация гранулоцитов из сосудов в альвеолы при интратрахеальном заражении *Str.pneumoniae* обусловлена активацией ЕС микрососудов легкого за счет распознавания *Str.pneumoniae* при участии TLR2 и TLR4 с последующей секрецией ЕС хемоаттрактанта гранулоцитов – IL-8 [49]. TLR2 связывает фимбрии *Porphyromonas gingivalis* – возбудителя хронического воспалительного процесса (периодонтита), что ведет к стимуляции рекрутирования Мн, их CD11b/CD18-зависимой адгезии к ICAM-1 на ЕС и к усилению трансэндотелиальной миграции Мн. Экспрессия TLR2 и TLR4 у клеток НАЕС повышается при контакте с тем же патогеном и тем самым усиливается ответ ЕС на TLR-специфические лиганды [78].

Многие патогены экспрессируют лиганды для разных TLRs, возможна их кооперация при повышении уровня IL-12 и других провоспалительных цитокинов, которые активируют воспалительный ответ на инфекцию [71]. У больных с инфекциями на фоне лейкопении основным источником IL-8 становятся ЕС, которые связывают возбудителя инфекции при участии TLR2 и TLR4, активируются и продуцируют IL-8 [52]. TLR4 опосредует связывание риккетсий с ЕС с последующей инфильтрацией эндотелия воспалительными клетками [21]. Активация NIMES агонистом TLR3, поли I:C, проявляется воспалительным ответом: усиленной адгезией и трансмиграцией лейкоцитов [35].

В связывании патогенов участвуют и SR: через LOX-1 у ЕС стимулируется продукция цитокинов, этот SR выполняет роль адгезионной молекулы и участвует в рекрутировании лейкоцитов в участки воспаления [48]. Распознавание диацетилованных липопептидов (LTA) зависит от участия SR CD36 в сигналинге через TLR2/TLR6 [10].

Стимулирующее действие на ЕС оказывают и продукты активации системы комплемента: MAC, C5a. MAC стимулируют ЕС к продукции провоспалительных хемокинов (IL-8, MCP-1, RANTES), что усиливает направленную миграцию лейкоцитов в участок воспаления. C5a и MAC индуцируют экспрессию P-селектинов на поверхности ЭК. Депозиция iC3b компонентов комплемента на ЕС обеспечивает сайты связывания для фагоцитов, которые экспрессируют CR3 (CD11b/CD11c). C5a является хемоаттрактантом для ЕС, вызывает их ретракцию, полимеризацию актина, индуцирует секрецию IL-8

(CXCL8) и RANTES(CCL5). C1q стимулирует продукцию IL-8 и MCP-1 in vitro [74]. Взаимодействие C1q с рецепторами на поверхности эндотелия приводит к индукции мРНК для адгезионных молекул (E-селектинов, ICAM-1, VCAM-1) и повышению его адгезивности для лейкоцитов [61].

Связывание иммунных комплексов с Fc γ R на ЕС может послужить сигналом усиления продукции цитокинов. Fc γ R на ЕС способны связывать острофазный реактант CRP, концентрация которого в крови значительно повышается в острую фазу воспаления. CRP индуцирует экспрессию ЕС ICAM, VCAM, E-селектинов, усиливает секрецию MCP-1, повышает адгезивность ЕС для лейкоцитов, индуцирует секрецию IL-8 клетками линии НАЕСs [38, 23].

Генерируемые в участках воспаления секреторные продукты активированных клеток способствуют амплификации воспаления. TNF α в синергизме с другими провоспалительными цитокинами, усиливает секрецию ЕС хемокинов, повышает уровень экспрессии адгезионных молекул, индуцирует образование супероксидных и нитроксидных анионов, секрецию ЕС протеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9 и u-PA), усиливает синтез и секрецию GM-CSF и IL-6. IFN γ усиливает эффекты TNF α . Противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-13 индуцируют экспрессию ЕС адгезионной молекулы VCAM-1. [45, 34, 3, 4]. Связываясь со своими рецепторами, хемокины участвуют в регуляции пролиферации, ангиогенеза, ангиостаза, миграции ЕС, повышают проницаемость эндотелия [50, 34]. Хемокин SDF-1 является важным фактором рекрутирования костномозговых предшественников ЕС [34].

Участие в деструкции клеток и тканей. Апоптоз ЕС играет важную роль не только в физиологических процессах развития, гомеостаза и ремоделирования сосудов, но и при различных видах патологии. Участие бактерий и их компонентов в деструкции сосудистой стенки часто опосредовано индукцией через TLRs ЕС программированной гибели [9]. При сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями, LPS участвует в гибели ЕС. LPS связывается с TLR4 на поверхности ЕС, инициирует апоптоз-индуцирующий сигналинг к ядру клеток. ЕС микрососудов легких экспрессируют TLR4, связывающий LPS, который оказывает прямое апоптотическое действие на эти клетки, что приводит к повышенной проницаемости эндотелия и развитию воспаления [47]. В ЕС микрососудов легких апоптоз связан с продукцией реактивных кислородных радикалов. ЕС с повышенной экспрессией Bcl-x (антиапоптотического белка) резистентны к LPS-индуцированному апоптозу [73]. *Str.pneumoniae* и *Str.agalacticae*, вызывающие соответственно пневмонию и неонатальный сепсис у детей, содержат PGN и LTA, которые распознаются

TLR2. Распознавание этих молекул TLR2 индуцирует воспалительный ответ: активируется продукция провоспалительных цитокинов (TNF, IL-6, IL-1) и сигналинг через MAP-киназу JNK и транслокацию NFκB. Результатом становится TLR-опосредованный апоптоз инфицированных клеток [62].

При инфицировании HUVEC стрептококками (*Str. viridans*, *Str. gordonii*) инвазия бактерий в клетки сопровождается гибелью EC. GAPDH (не связанный с мембраной клеток фермент стрептококков) функционирует как комплекс по продукции АТФ. АТФ в наномолярных концентрациях, связываясь со своим рецептором P2X на поверхности клеток, индуцирует их апоптоз [53, 40]. АТФ регулирует сосудистый тонус [63], повышает миграционную активность и индуцирует ангиогенез на «*vasa vasorum*» EC [30]. Цитопатическое действие стрептококков на EC вносит существенный вклад в патогенез инфекционного эндокардита и атеросклероза [66].

Другие механизмы деструкции EC и тканей микроокружения связаны с чрезмерной активацией через TLRs воспаления и продукции цитокинов. EC коронарных артерий (HCAEC) в ответ на стимуляцию LPS через TLR4 продуцируют цитокины (IL-6, IL-8, MCP-1) и экспрессируют адгезионные молекулы (ICAM-1, VCAM, ELAM-1). Активированные через TLR4 HCAEC вносят вклад в развитие воспаления и в повреждение миокарда [79, 22]. HCAEC в дополнение к TLR4 экспрессируют TLR2 и отвечают на LPSs неэнтеробактериального происхождения (из *Porphyromonas gingivalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*), которые стимулируют TLR2-сигналинг. Активация HCAEC через TLR2 проявляется повышением секреции IL-8 и экспрессии адгезионных молекул. Блокада TLR2 у HCAEC приводит к утрате ответа. Возможно, постоянно циркулирующие в крови LPSs неэнтеробактериального происхождения могут активировать HCAEC с последующим повреждением миокарда за счет усиленной продукции IL-8 и мобилизации гранулоцитов [26].

Повреждающие эффекты бактерий могут быть опосредованы их продуктами. Все штаммы стрептококка группы А продуцируют внеклеточную цистеин-протеазу (SCP). Механизм повреждающего действия SCP на эндотелий связан с активацией продукции EC металопротеиназ (MMP2, MMP9), которые разрушают белки внеклеточного матрикса: фибронектин, витронектин [15]. Гиалуроновая кислота полисахаридной капсулы стрептококков связывается с адгезионной молекулой CD44, что приводит к нарушению межклеточных контактов, целостности эндотелия и способствует диссеминации патогена [53].

Повреждающие эффекты циркулирующих в крови бактериальных компонентов в более поздние сроки могут быть опосредованы их связыванием с

образовавшимися специфическими антителами и формированием иммунных комплексов, которые связываются FcγR на поверхности EC, что приводит к активации системы комплемента по классическому пути и повреждению эндотелия [8].

Участие в регуляции адаптивного иммунитета. Участие EC в реакциях адаптивного иммунитета проявляется их взаимодействием с лейкоцитами. Лимфатический эндотелий (LEC) выстилает пути дренирования внутренних жидкостей из тканей и пути движения DC и лимфоцитов с периферии в дренирующие лимфоузлы (ЛУ). LEC продуцирует хемокины, которые рекрутируют нагруженные антигеном DC в лимфатические сосуды, и регулирует движение DC в ЛУ. LEC первичной культуры человеческих дермальных, легочные LEC и LEC перевиваемой линии HDLEC экспрессируют mPNC TLR1, 2, 3, 4, 5, 6 и TLR9. LEC отвечает на большинство TLR-лигандов повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов и адгезионных молекул. Грамположительные бактерии через комплекс TLR1/TLR2 индуцируют у LEC экспрессию цитокинов IL-1β, TNFα, IL-6, адгезионных молекул ICAM-1, VCAM-1 и хемокинов CXCL9-11, CXCL8, CCL5. Активированные EC через посредство продуцируемых ими хемокинов контролируют процессы движения и расселения (хоминга) лимфоцитов [59].

Иммунный ответ начинается с презентации антигена, которая является функцией Mφ и DC – «профессиональных» антигенпрезентирующих клеток (APC), однако активированные EC могут выполнять функции «непрофессиональных» APC. Это предполагает способность захватывать и процессировать антигены и экспрессия молекулы главного комплекса гистосовместимости MHC I и II классов в сочетании с костимулирующими молекулами. Экспрессию на EC MHCII стимулирует продуцируемый активированными T-лимфоцитами IFNγ.

Активация EC, опосредованная через PRRs, проявляется усилением продукции провоспалительных цитокинов, активирующих T-лимфоциты, и экспрессии ряда костимулирующих и вспомогательных молекул адаптивного иммунного ответа: CD80, CD86, ICOS-L, LFA-3, CD40, CD134L, лигандов 1 и 2 программированной гибели. Взаимодействие T-лимфоцитов с EC приводит к существенным изменениям свойств T-лимфоцитов, что оказывает непосредственное влияние на характер адаптивного иммунного ответа [22]. При бактериальной инфекции множество сигнальных путей от разных PRRs могут взаимодействовать, влияя на форму специфического иммунного ответа [41].

Активация TLR на EC может индуцировать продукцию либо провоспалительных, либо противовоспалительных цитокинов (IL-10) и таким обра-

зом влиять на баланс Th1/Th2 при ответе на разные PAMPs. PAMPs, распознаваемые TLR4, индуцируют преимущественно Th1-ответ, а PAMPs, распознаваемые TLR2, индуцируют преимущественно Th2-ответ [12]. Белок из *M.tuberculosis* через TLR2-зависимые механизмы ингибирует регулирующую IFN γ экспрессию МНСII и Fc γ R на клетках. *Yersinia enterocolitica* использует TLR2-опосредованный синтез IL-10 для индукции иммуносупрессии через генерацию регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [51]. Сигналинг через TLR2 влияет на экспансию Treg, может усиливать или подавлять их функции [72]. Дефект TLR2 в сочетании с дефектом Treg проявляется снижением супрессорной роли Treg и повышением резистентности к инфекции [71].

Реакциям адаптивного клеточного иммунитета (иммунному воспалению) сопутствует активация ЕС, вызванная продуктами активированных иммунокомпетентных клеток: иммуноглобулинами или цитокинами. Активированные ЕС контролируют процессы рекрутирования лейкоцитов из кровяного русла в очаг иммунного воспаления за счет усиленной экспрессии адгезионных молекул и секреции хемокинов.

Участие в процессах ангиогенеза. Ангиогенез рассматривается как один из компонентов острого и хронического воспаления, для которых характерна суперпродукция ростовых факторов для ЕС. Формирование новых кровеносных сосудов способствует усилению микроциркуляции и усилению миграции лейкоцитов в участке воспаления в острой фазе, по окончании которой происходит активное самообновление ЕС и восстановление утраченных капилляров [22]. При хроническом воспалении развиваются конкурирующие процессы деструкции и репарации, которые зависят от новообразования сосудов, т. е. от ангиогенеза.

Ангиогенез является одной из форм ответа ЕС на повреждение, в частности на повреждающее действие патогенов. Выживание или апоптоз ЕС регулируются балансом проангиогенных и антиангиогенных факторов. Большинство провоспалительных медиаторов способствует ангиогенезу, стимулируя продукцию ангиогенных факторов. В процессе ангиогенеза на ЕС усиливается экспрессия рецепторов для ангиогенных факторов, продуцируемых другими клетками (VEGF, FGF, TGF β , TNF α и др.). Ангиогенез контролируется факторами роста, цитокинами, адгезионными молекулами, металлопротеиназами матрикса, компонентами внеклеточного матрикса [54]. Проангиогенная активность тканевых Mf опосредуется разными TLRs в синергизме с аденозиновыми A $_{2A}$ -рецепторами, которые усиливают продукцию VEGF. Некоторые лиганды TLRs (LPS) непосредственно стимулируют ангиогенез *in vitro*. Микробицидные пептиды, секретируемые в ходе ре-

акций врожденного иммунитета, обладают проангиогенной активностью.

Нами показано, что лизат *Streptococcus pyogenes* M22 вызывает снижение пролиферативной и миграционной активности ЕС и их метаболизма, что косвенно свидетельствует об антиангиогенной активности компонентов бактерий [неопубликованные данные].

Активированные Т-лимфоциты секретируют VEGF и отвечают на его воздействие. Продукт особой субпопуляции Т-лимфоцитов IL-17 является медиатором миграции ЕС и индуцирует проангиогенные факторы с вовлечением в ангиогенез IL-23/IL-17-пути [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные в литературе данные свидетельствуют о наличии у ЕС широкого спектра рецепторов, позволяющих этим клеткам распознавать экзогенные и эндогенные сигналы активации. Экспрессия этих молекул преобладает в местах наиболее вероятной встречи с проникшими в организм патогенами и в большей степени выражена на эндотелии микрососудов кожи, синусов печени, легких, миокарда, а также в лимфатическом эндотелии. Уровень конститутивной экспрессии таких рецепторов, как правило, низкий и находится под контролем клеток врожденного иммунитета (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов), которые представляют первую линию антибактериальной защиты [2, 7].

ЕС становятся мишенями непосредственного действия бактерий, их компонентов и продуктов и мишенями влияния бактерий, опосредованного через иммуноглобулины, компоненты системы комплемента или цитокины. Активированные ЕС принимают на себя важнейшую функцию регуляции процессов рекрутирования лейкоцитов в очаг инфекции или воспаления.

Активация ЕС может иметь разные последствия: индукцию воспаления, деструкцию самих ЕС и тканей микроокружения, участие в реакциях адаптивного иммунитета или в ангиогенезе. Дефекты или недостаточность функций рецепторов ЕС приводят к снижению антибактериальной резистентности, что свидетельствует о важной роли этих рецепторов в антибактериальном иммунитете. В то же время индуцированная через рецепторы избыточная продукция провоспалительных цитокинов может приводить к таким нежелательным последствиям, как сепсис или хроническое воспаление. В связи с этим актуальной задачей является поиск и конструирование лекарственных препаратов, мишенями которых являются рецепторы ЕС или их сигнальные пути. Такие препараты могут найти практическое применение для стимуляции антибактериального иммунитета или супрессии избыточного воспаления.

Литература

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб.: СОТИС, 1998. 519 с.
2. Старикова Э.А., Соколов Д.И., Чернова А.А. и др. Влияние бактериальных лигандов паттерн распознающих рецепторов моноцитоподобных клеток TLR-1 на их трансэндотелиальную миграцию // Мед. иммунол. 2008. Т. 10. № 6. С. 605–613.
3. Старикова Э.А., Фрейдлин И.С., Соколов Д.И. и др. Изменения свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy.926 под влиянием TNFальфа, IFNгамма и IL-4 // Иммунология. 2005. № 2. С. 83–87.
4. Старикова Э.А., Амчиславский Е.И., Соколов Д.И. и др. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов // Мед. иммунол. 2003. Т. 5. № 1–2. С. 39–48.
5. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. Т. 1, 2. 231 с.
6. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Мед. иммунол. 2001. Т. 3. № 4. С. 499–514.
7. Чернова А.А., Старикова Э.А., Соколов Д.И. и др. Сравнительное изучение влияния продуктов бактериального происхождения на поверхностный фенотип моноцитоподобных и эндотелиальных клеток // ЖМЭИ. 2008. № 4. С. 60–63.
8. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 608 с.
9. Affara M., Dunmore B., Savoie Ch. et al. Understanding endothelial cell apoptosis: what can the transcriptome, glycome and proteome reveal? // Phil. Trans. R. Soc. B. 2007. Vol. 362. P. 1469–1487.
10. Akashi-Takamura S., Miyake K. TLR accessory molecules // Cur. Opin. Immunol. 2008. Vol. 20. P. 420–425.
11. Arancibia S., Beltran C., Aguirre I. et al. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses // Biol. Res. 2007. Vol. 40. P. 97–112.
12. Atkinson T. Toll-like receptors, transduction-effector pathways, and disease diversity: evidence of an immunobiological paradigm explaining all human illness? // Int. Rev. Immunol. 2008. Vol. 27. P. 255–281.
13. Bowdish D., Loffredo M., Mukhopadhyay S. et al. Macrophage receptors implicated in the «adaptive» form of innate immunity // Microbes and Infection. 2007. Vol. 9. № 14–15. P. 1680–1687.
14. Brindle N.P.J. Growth factors in endothelial regeneration // Cardiovasc. Res. 1993. Vol. 27. P. 1166–1172.
15. Burns E., Marsiel A., Musser J. Activation of a 66-Kilodalton Human endothelial Cell Matrix Metalloprotease by Streptococcus pyogenes Extracellular Cysteine Protease // Infect. and Immun. 1996. Vol. 64. № 11. P. 4744–4750.
16. Catravas J., Callow A., Ryan U., Simionescu M. Vascular endothelium. Source and target of inflammatory mediators // NATO Science Series I. 2001. Vol. 330. IOS Press, Amsterdam. 397 p.
17. Cattaruzza M., Słodowski W., Stojakovic M. et al. Interleukin-10 induction of nitric-oxide synthase expression attenuates CD40-mediated interleukin-12 synthesis in human endothelial cell // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. № 39. P. 37874–37880.
18. Cines D., Pollak E., Buck C. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. 1998. Vol. 91. P. 3527–3561.
19. Curtiss L., Tobias P. Emerging role of toll-like receptors in atherosclerosis // J. Lipid. Res. 2008. Vol. 49. № 10. P. 2113–2123.
20. Cuzzola M., Mancuso G., Beninati C. et al. β 2 Integrins Are Involved in Cytokine Responses to Whole Gram-Positive Bacteria // J. Immunol. 2000. Vol. 164. P. 5871–5876.
21. Damas J., Jensenius M., Ueland T. et al. Increased levels of soluble CD40L in African tick bite fever: possible involvement of TLRs in pathogenic interaction between Rickettsia africae, endothelial cells, and platelets // J. Immunol. 2006. Vol. 177. P. 2699–2706.
22. Danese S., Dejana E., Fiocchi C. Immune regulation by microvascular endothelial cells: directing innate and adaptive immunity, coagulation, and inflammation // J. Immunol. 2007. Vol. 178. P. 6017–6022.
23. Devaraj S., Davis B., Simon S.I. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fc γ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2006. Vol. 29. P. 1170–1176.
24. Doran K., Engelson E., Khosravi A. et al. Blood-brain barrier invasion by group B Streptococcus depends upon proper cell-surface anchoring of lipoteichoic acid // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115. № 9. P. 2499–2507.
25. Dunzendorfer S., Lee H., Tobias P. Flow-dependent regulation of endothelial Toll-like receptor 2 expression through inhibition of SP1 activity // Circ. Res. 2004. Vol. 95. P. 684–691.
26. Erridge C., Spickett C., Webb D. Non-enterobacterial endotoxins stimulate human coronary artery but not venous endothelial cell activation via Toll-like receptor 2 // Cardiovasc. Res. 2007. Vol. 73. P. 181–189.
27. Faure E., Equils O., Sieling P. et al. Bacterial lipopolysaccharide activates NF κ B through Toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 11058–11063.
28. Fitzner N., Clauberg S., Essmann F. et al. Human skin endothelial cells can express all 10 TLR genes and respond to respective ligands // Clin. and Vac. Immunol. 2008. Vol. 15. № 1. P. 138–146.
29. Fumitaka S., Yoshihiro S., Shoji K. et al. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface // Rev. of Reprod. 1999. Vol. 4. P. 81–89.
30. Gerasimovskaya E.V., Woodward H.N., Tucker D.A. et al. Extracellular ATP is a pro-angiogenic factor for pulmonary artery vasa vasorum endothelial cells // Angiogenesis. 2008. Vol. 11. № 2. P. 169–182.
31. Groger M., Sarmay G., Fiebiger E. et al. Dermal microvascular endothelial cells express CD32 receptors in vivo and in vitro // J. Immunol. 1996. Vol. 156. P. 1549–1556.

32. Gupta D., Wang Q., Vinson Ch. et al. Bacterial peptidoglycan induces CD14-dependent activation of transcription factors CREB/ATF and AP-1 // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. № 20. P. 14012–14020.
33. Gustavsson A., Armulik A., Brakebusch C. et al. Role of the b1-integrin cytoplasmic tail in mediating invasion-promoted internalization of *Yersinia* // *J. Cell Sci.* 2002. Vol. 115. P. 2669–2678.
34. Hamann A., Engelhardt B. *Leukocyte trafficking*. GmH. WILEI-VCH Verlag, 2005. 625 p.
35. Heidemann J., Ruther C., Keschull M. et al. Expression of IL-12-related molecules in human intestinal microvascular endothelial cells is regulated by TLR3 // *Am. J. Physiol. Gastroint. Liv. Physiol.* 2007. Vol. 293. P. 1315–1324.
36. Imaizumi T., Yoshida H., Nishi N. et al. Double-stranded RNA induces galectin-9 in vascular endothelial cells: involvement of TLR3, PI3K, and IRF3 pathway // *Glycobiology*. 2007. Vol. 17. P. 12–15.
37. Kawai T., Akira Sh. TLR signaling // *Seminars in Immunol.* 2007. Vol. 19. P. 24–32.
38. Khreiss T., Jozsef L., Potempa L.A. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 2016–2022.
39. Kotowicz K., Callard R. E., Friedrich K. et al. Biological activity of IL-4 and IL-13 on human endothelial cells: functional evidence that both cytokines act through the same receptor // *Intern. Immunol.* Vol. 8. № 12. P. 1915–1925.
40. La Sala A., Ferrari D., Di Virgilio F. et al. Alerting and turning the immune response by extracellular nucleotides // *J. Leukoc. Biol.* 2003. Vol. 73. P. 339–343.
41. Lee M.S., Kim Y. Pattern-recognition receptor signaling initiated from extracellular membrane and cytoplasmic space // *Mol. Cells*. 2007. Vol. 23. № 1. P. 1–10.
42. Lentschat A., Karahashi H., Michelsen K. et al. Mastoparan, G protein agonist peptide, differentially modulates TLR4 and TLR2-mediated signaling in human endothelial cells and murine macrophages // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. P. 4252–4261.
43. Li J., Ma Z., Tang Z. et al. CpG DNA-mediated immune response in pulmonary endothelial cells // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. L552–L558.
44. Makrides S.C. Therapeutic Inhibition of the Complement System // *Pharmacol. Rew.* Vol. 50. № 1. P. 245–259.
45. Mantovani A., Bussolino F., Martino I. Cytokine regulation endothelial cell function: from molecular level to bedside // *Immunol. Today*. 1997. Vol. 1. P. 231–239.
46. Marin V., Montero-Julian F.A., Gres S. The IL-6-soluble IL-6R α autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: an experimental model involving thrombin // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. P. 3435–3442.
47. McClenahan D., Hellenbrand K., Atapattu D. et al. Effects of lipopolysaccharide and Mannheimia haemolytica leukotoxin on bovine lung microvascular endothelial cells and alveolar epithelial cells // *Clin. and Vaccine Immunol.* 2008. Vol. 15. P. 338–347.
48. Mehta J. L., Chen J., Hermonat P. L., Romeo F. et al. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): A critical player in the development of atherosclerosis and related disorders // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69. P. 36–45.
49. Moreland J., Bailey G. Neutrophil transendothelial migration in vitro to *Streptococcus pneumoniae* is pneumolysin dependent // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. 833–840.
50. Murdoch C., Finn A. Chemokine receptors and their role in vascular biology // *J. Vasc. Res.* 2000. Vol. 37. P. 1–7.
51. Netea M., van der Graaf Ch., van der Meer J. et al. Toll-like receptors and the host defense against microbial pathogens: bringing specificity to the innate immune system // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol. 75. № 3. P. 749–755.
52. Nijhuis C., Vellenga E., Daenen S. et al. Endothelial cells are main producers of interleukin 8 through Toll-like receptor 2 and 4 signaling during bacterial infection in leukopenic cancer patients // *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* 2003. Vol. 10. P. 558–563.
53. Nobbs A., Lamont R., Jenkinson H. *Streptococcus* adherence and colonization // *Microbiol. and Molecular Biol. Rev.* 2009. Vol. 9. P. 407–450.
54. Noonan D., Barbaro A., Vannini N. et al. Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions // *Cancer Metastas. Rev.* 2008. Vol. 27. P. 31–40.
55. O'Neill L. When signaling pathways collide: positive and negative regulation of Toll-like receptor signal transduction // *Immunity*. 2008. Vol. 29. № 7. P. 12–23.
56. O'Neill L., Bowie A. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. № 5. P. 353–364.
57. Opitz B., Forster S., Hocke A. et al. Nod1-mediated endothelial cell activation by *Chlamydia pneumoniae* // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96. P. 319–326.
58. Pan L., Kreisler R., Shi Y. Detection of Fc γ receptors on human endothelial cells stimulated with cytokines tumor necrosis factor- α (TNF α) and interferon- γ (IFN γ) // *Clin. Exp. Immunol.* 1998. Vol. 112. P. 533–538.
59. Pegu A., Qin S., Junecko B. et al. Human lymphatic endothelial cells express multiple functional TLRs // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180. P. 3399–3405.
60. Peters K., Unger R., Drunner J. et al. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis // *Cardiovasc. Res.* 2003. Vol. 60. P. 49–57.
61. Saadi S., Wrenshall L.E., Platt J.L. Regional manifestation and control of the immune system // *FASEB*. 2002. Vol. 16. № 6. P. 849–856.

62. Santos-Sierra S., Golenbock D., Henneke Ph. Toll-like receptor-dependent discrimination of streptococci // *J. of Endotoxin. Res.* 2006. Vol. 12. № 5. P. 307–312.
63. Schwiebert L.M., Rice W.C., Kudlow B.A. et al. Extracellular ATP signaling and P2X nucleotide receptors in monolayer of primary human vascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002. Vol. 282. № 2. P. 289–301.
64. Silverstein Roy L. and Febbraio Maria. CD36, a Scavenger Receptor Involved in Immunity, Metabolism, Angiogenesis, and Behavior // *Sci. Signal.* 2009. Vol. 2. P. 3.
65. Stinson M., Alder S., Kumar S. Invasion and killing of human endothelial cells by viridans group Streptococci // *Infect. and Immun.* 2003. Vol. 71. № 5. P. 2365–2372.
66. Strasly M., Cavallo F., Geuna M. et al. IL-12 Inhibition of endothelial cell functions and angiogenesis depends on lymphocyte-endothelial cell cross-talk // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 3890–3899.
67. Tafazolli F., Holmstrom A., Forsberg et al. Apically exposed, tight junction-associated b1-integrins allow binding and yopE-mediated perturbation of epithelial barriers by wild-type Yersinia bacteria // *Infect. and Immun.* 2000. Vol. 68. № 9. P. 5335–5343.
68. Taylor P.R., Martinez-Pomares L., Stacey M. et al. Macrophage receptors and immune recognition // *Annu. Rev. Immunol.* 2005. Vol. 23. P. 901–944.
69. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in vascular wall // *Circ. Res.* 2001. Vol. 88. P. 877–887.
70. Terpstra D.V., van Amersfoort E. S., van Velzen A. G. et al. Hepatic and Extrahepatic Scavenger Receptors: Function in Relation to Arteriosclerosis // *Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1860–1872.
71. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // *Immunology.* 2007. Vol. 7. P. 179–190.
72. Van Maren W., Jacobs J., de Vries J. et al. Toll-like receptor signaling on Tregs: to suppress or not to suppress? // *Immunology.* 2008. Vol. 124. P. 445–452.
73. Wang H., Akinci I., Baker Ch. et al. The intrinsic apoptotic pathway is required for lipopolysaccharide-induced lung endothelial cell death // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. P. 1834–1841.
74. Wehner J., Morrell C.N., Reynolds T.B. et al. Antibody and complement in transplant vasculopathy // *Circ. Res.* 2007. Vol. 100. P. 191–203.
75. Yarokopakis E., Albrecht M., Martin M. et al. TLR2 transmodulates monocyte adhesion and transmigration via Rac1- and P13K-mediated inside-out-signaling in response to Porphyromonas gingivalis fimbriae // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176. P. 7645–7656.
76. Yazdankhah S.P. and Caugant D.A. Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state // *J. Med. Microbiol.* 2004. Vol. 53. P. 821–832.
77. Yeh Ch., Chen J., Chia J. Glucosyltransferases of viridans group Streptococci modulate Interleukin-6 and adhesion molecule expression in endothelial cells and augment monocytic cell adherence // *Infect. and Immun.* 2006. Vol. 74. № 2. P. 1273–1283.
78. Yumoto H., Chou H., Takahashi Y. et al. Sensitization of human aortic endothelial cells to lipopolysaccharide via regulation of Toll-Like receptor 4 by bacterial fimbria-dependent invasion // *Infect. and Immun.* 2005. Vol. 73. P. 8050–8059.
79. Zeukea S., Ulmerb A., Kusumoto Sh. et al. TLR4-mediated inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells by LPS // *Cardiovasc. Res.* 2002. Vol. 56. P. 126–134.
80. Zhang X., Mosser D.M. Macrophage activation by endogenous danger signals // *J. Pathol.* 2008. Vol. 214. P. 161–178.