

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЧЕЛОВЕКА

© А. Н. Иванов,^{1, 2, *} И. О. Бугаева,² М. О. Куртукова²

¹ Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Саратов, 410002
и ² Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, 410012;
* электронный адрес: lex558452@rambler.ru

Эндотелиальные клетки выполняют в организме целый ряд важных функций, а их дисфункция лежит в основе патогенеза широкого спектра заболеваний. В настоящем обзоре представлены имеющиеся в настоящее время данные о структурных особенностях эндотелиоцитов. Специальный раздел обзора посвящен развитию и дифференцировке эндотелиальных клеток. Особое внимание уделяется структурной гетерогенности эндотелиальных клеток. Обсуждаются вопросы организации цитоплазмы и транспортных структур эндотелиоцитов. Отдельно рассматриваются данные, касающиеся планарной и апикально-базальной полярности эндотелиоцитов.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, структурная гетерогенность, полярность.

Принятые сокращения: АФК — активные формы кислорода, ПЭК — предшественники эндотелиальных клеток, ТВП — тельца Вейбеля—Паладе, ФФВ — фактор фон Виллебранда, ЭК — эндотелиальные клетки.

Эндотелий — однослойный пласт уплощенных клеток мезенхимального происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей. Эндотелий выполняет ряд важных функций: барьерную и тромборезистивную функции, функцию ангиогенеза, а также принимает участие в регуляции сосудистого тонуса (Aird, 2007). Дисфункция эндотелия представляет его прогрессирующее повреждение, сопровождаемое нарушением функций. Эндотелиальная дисфункция является неотъемлемым звеном патогенеза широкого спектра заболеваний (Yuan, Rigor, 2010; Dulak et al., 2013). Поэтому исследования структуры эндотелиальных клеток (ЭК) имеют не только научный, но и практический интерес. В связи с этим целью настоящего обзора является анализ современных данных о развитии, дифференцировке и структуре эндотелиальных клеток в организме млекопитающих и человека.

Источники развития ЭК. Дифференцировка ЭК в эмбриогенезе

ЭК в организме начинают образовываться в стенке желточного мешка, а затем и в теле зародыша из ангиобластов кровяных островков, имеющих мезенхимальное происхождение. Процесс образования ЭК из мезенхимальных предшественников и формирования первичных сосудов получил название васкулогенеза. В результате васкулогенеза формируется первичное сосудистое сплетение (Park et al., 2013). Разветвление сосудистого сплетения и

его ремоделирование происходят за счет процессов ангиогенеза. Ангиогенезом называют формирование новых сосудов из существующих за счет миграции и пролиферации ЭК.

При развитии сосудистой системы под влиянием комплекса внутренних и внешних факторов происходит артериовенозная специализация ЭК. При этом к внутренним факторам относят экспрессию определенных генов в эндотелиоцитах артериального и венозного русла. В результате активации соответствующих генов в ЭК артериального русла начинается продукция таких белков, как эфрин-В2, неропилин-1, Notch-1, 4, 5 и др., а в венозных эндотелиоцитах экспрессируются эфриновый рецептор В4, нейропелин-2 и эндомуцин (Paz, D'Amore, 2009). На более поздних этапах эмбрионального развития и у взрослых организмов на артериовенозную специализацию эндотелия оказывают влияние внешние — биомеханические — факторы, связанные с особенностями гемодинамики в различных участках сосудистого русла (Paz, D'Amore, 2009).

В эмбриогенезе также можно выделить субпопуляцию ЭК, дифференцирующихся в клетки лимфатических сосудов. Часть ЭК вен мигрирует с образованием первичных лимфатических мешочков. За счет пролиферации ЭК лимфатических мешочков формируется сеть лимфатических сосудов (Vondenhoff et al., 2009).

Таким образом, в эмбриогенезе эндотелиальные клетки развиваются из ангиобластов, имеющих мезенхимальное происхождение. В раннем эмбриогенезе выделяются субпопуляции эндотелия артерий, вен и лимфатических сосудов.

Дифферон ЭК во взрослом организме

Зрелый эндотелий представлен монослоем клеток, большая часть которых вышла из клеточного цикла и находится в G₀-периоде. Продолжительность жизни ЭК составляет более 1 года. Полагают, что одним из главных факторов, определяющих удержание ЭК в G₀-периоде, является формирование между ними контактов, нарушение которых под влиянием ряда физиологических и патологических гуморальных или механических воздействий вызывает возвращение эндотелиоцитов в клеточный цикл, индуцируя их митотическое деление (Odell et al., 2012). За счет пролиферации ЭК происходит физиологическая регенерация эндотелия, а также осуществляется ангиогенез. В отдельных участках сосудистого русла, в частности в сосудах эндометрия и желтого тела, пролиферативная активность ЭК выше, что обусловлено большей скоростью физиологической регенерации (Aird, 2007).

До недавнего времени считалось, что процессы васкулогенеза завершаются в эмбриогенезе и не осуществляются во взрослом организме. Однако в конце XX в. из периферической крови были выделены предшественники эндотелиальных клеток (ПЭК) (Asahara et al., 2011). Выделение циркулирующих ПЭК привело к существенному пересмотру концепций образования, развития и дифференцировки ЭК, а также образования сосудов во взрослом организме. Появилась точка зрения о возможности формирования во взрослом организме ЭК из предшественников, в результате чего формируются сосуды *de novo*, т. е. осуществляется так называемый постнатальный васкулогенез (Asahara et al., 2011). Существует мнение о том, что источником ПЭК является костный мозг и что они представляют собой васкулогенные субпопуляции гемопоэтических стволовых клеток (гемопоэтические ПЭК). На сегодняшний день маркерами гемопоэтических ПЭК у человека считают экспрессируемые ими антигенные детерминанты CD34, CD133, Flk-1/KDR, CXCR4 и CD105 (Sukmawati, Tanaka, 2015).

Было продемонстрировано, что гемопоэтические ПЭК формируют *in vitro* два типа колониобразующих единиц — малые, предшественные клетками округлой формы с высокой пролиферативной активностью, и большие, представленные веретеновидными клетками, пролиферативная активность которых меньше, чем у малых, однако они обладают большей адгезивной способностью, экспрессируют VE-кадгерин и способны включаться в состав капиллярноподобных структур *in vitro*. Показано, что веретеновидные клетки способны образовываться из клеток округлой формы, поэтому эти две разновидности клеток рассматривают как две стадии дифференцировки ПЭК — так называемые ранние и поздние ПЭК (Tsukada et al., 2013).

Негемопоэтические ПЭК экспрессируют на своей поверхности CD31, CD34, CD105, CD146, VE-кадгерин и VEGFR-2, но не экспрессируют гемопоэтические маркеры, такие как CD45 и CD133, а также маркеры моноцитарно-макрофагальной системы CD14 и CD115 (Sukmawati et al., 2015). Происхождение негемопоэтических ПЭК на сегодняшний день остается не вполне ясным. Были показаны различные источники этих клеток, в частности продемонстрировано, что до 10 % циркулирующих ПЭК может быть мобилизовано из печени и тонкого кишечника (Aicher et al., 2007). При инфаркте миокарда была описана мобилизация субпопуляции мелких клеток

диаметром 7—8 мкм, подобных эмбриональным стволовым клеткам. Предполагают, что эти клетки являются ПЭК при ишемических заболеваниях (Wojakowski et al., 2008).

Результаты сравнительных исследований различных видов циркулирующих ПЭК свидетельствуют о том, что большинство гемопоэтических клеток, экспрессирующих CD45 и CD14, по своей сути не являются предшественниками эндотелиоцитов, так как *in vivo* не образуют сосудов и дифференцируются в макрофаги. И только очень малочисленная субпопуляция негемопоэтических клеток (менее 0.0001 % мононуклеарных клеток), не экспрессирующих CD45 и CD14, образует сосуды *in vivo* (Yoder et al., 2007; Basile, Yoder, 2014). Некоторые авторы выражают сомнения в том, что такая малая клеточная субпопуляция способна внести реально значимый вклад в постнатальный васкулогенез (Zhang et al., 2014).

В ходе исследований процессов постнатального васкулогенеза в организме взрослого человека в больших и средних артериях и венах были обнаружены ПЭК, локализованные между средней и наружной оболочками сосудистой стенки. Эта область была названа васкулогенной зоной, а ПЭК, находящиеся в ней, получили название резидентных (Zengin et al., 2006). Также было описано наличие в сосудах легких взрослых крыс особой популяции эндотелиальных клеток, обладающих высоким пролиферативным потенциалом и способностью к самообновлению, которую авторы называли эндотелиальными стволовыми клетками (Fang et al., 2012). Существует предположение, что резидентные ПЭК также являются не однородной популяцией, а представляют собой иерархически организованную систему клеток с разной степенью пролиферативной активности, дифференцировки и регенеративного потенциала (Zhang et al., 2014).

Таким образом, во взрослом организме дифферон эндотелиальных клеток включает в себя зрелые эндотелиальные клетки, ПЭК и стволовые клетки. Выделяют циркулирующие в крови и резидентные, т. е. присутствующие в тканях, ПЭК. Следует отметить, что за 20 лет исследования ПЭК возникло множество дискуссионных вопросов в этой области. До сегодняшнего дня остаются невыясненными происхождение циркулирующих ПЭК и их физиологическая значимость в постнатальном васкулогенезе. Кроме того, требуется дальнейшее изучение особенностей состава популяции резидентных ПЭК, регуляции их пролиферативной активности и дифференцировки.

Форма ЭК и ее особенности в различных сосудах

Как уже было отмечено, для ЭК характерна уплощенная форма. Однако даже в отношении такого простого морфологического признака, как форма клетки, ЭК обнаруживают значительные различия. Так, в исследовании на крысах было обнаружено, что эндотелиоциты в аорте сильно вытянуты в длину (55 × 10 мкм), в легочной артерии они шире и короче (30 × 14 мкм), а их форма близка к прямоугольной. В легочной вене — это крупные клетки округлой формы, в нижней полой вене — длинные узкие клетки прямоугольной формы. Практически на всем протяжении артерий, за исключением зон бифуркаций, эндотелиальные клетки уплощены и вытянуты вдоль оси сосуда. Такая форма эндотелиоцитов сохраняется и в арте-

риолах, тогда как в капиллярах и венах они имеют неправильную или эллиптическую форму. В большинстве сосудов ЭК имеют плоскую форму, а их толщина колеблется от менее чем 0.1 мкм в капиллярах и венах до 1 мкм — в арте. Однако в специализированных посткапиллярных венах (венулы с высоким эндотелием) периферических органов иммунной системы их толщина значительно больше, и ЭК приобретают кубическую форму (Aird, 2007).

В лимфатических сосудах ЭК также различаются по своей форме. ЭК межклапанных сегментов уплощены и вытянуты, их ядродержащие зоны «сглажены». Напротив, в ЭК створок клапанов лимфатических сосудов ядродержащая зона ЭК хорошо заметна на фоне уплощенной внеядерной зоны (Казакова, Сесорова, 2015).

Следует отметить, что все различия формы клетки, описанные выше, касаются зрелых «покоящихся» эндотелиоцитов. Модификации функционального состояния ЭК сопровождаются значительными изменениями их внешней морфологии. Так, при прорастании кровеносных сосудов (sprouting angiogenesis) происходит формирование трех морфологически и функционально различных типов ЭК: апикальные клетки — «tip-клетки», клетки ствола — «stalk-клетки» и фаланговые клетки — «phalanx-клетки» (Dulak et al., 2013). Апикальные клетки обладают выраженной миграционной активностью и образуют множественные отростки — филлоподии и ламеллоподии. Вместе с тем пролиферативная активность апикальных клеток минимальна или отсутствует совсем. Функциональное назначение апикальных клеток заключается в инициации прорастания сосудов, определении направления прорастания, а также анастомозировании прорастающих сосудов при образовании капиллярных петель. Клетки ствола прорастающего сосуда в отличие от апикальных клеток практически не образуют филлоподий, обладают выраженной пролиферативной активностью и практически не мигрируют. Функциональная роль этих клеток заключается в удлинении растущего сосуда, формировании просвета (тубулогенез) и синтезе компонентов базальной мембраны. Фаланговые клетки формируются по мере удаления от верхушки растущего сосуда, обладают низкой пролиферативной и миграционной активностью. Функциональное значение фаланговых клеток заключается в формировании межклеточных контактов, синтезе компонентов базальной мембраны, присоединении перитцитов и стабилизации сосуда (Dulak et al., 2013).

Активация ЭК под влиянием провоспалительных агентов, в частности при действии фактора некроза опухоли-альфа (TNF α), сопровождается увеличением объема эндотелиоцитов, а также их удлинением и сужением (Stroka et al., 2012).

Таким образом, «абстрактная» уплощенная форма зрелых ЭК может значительно варьировать в зависимости от их функционального состояния, что свидетельствует о структурной гетерогенности их популяции во взрослом организме.

Ядро и органеллы ЭК

ЭК, как правило, имеют одно ядро округлой, овальной либо эллиптически вытянутой формы. В артериях ядра ЭК вытянуты вдоль продольной оси сосуда. Продемонстрировано, что вытягивание клетки в длину и увеличение ее площади приводят к изменению формы и поло-

жения ядра, которое приобретает вытянутую форму и располагается вдоль длинной оси клетки. Установлено, что в изменении ориентации и формы ядра принимают участие актиновые стресс-волокна, расположенные в центральной части клетки. Также обнаружено, что изменения формы клеток взаимосвязаны с изменениями площади поверхности и объема ядра, процессами конденсации хроматина, ДНК-синтетической и пролиферативной активностью ЭК (Versaev et al., 2012).

В перинуклеарной зоне ЭК располагаются элементы гранулярной эндоплазматической сети, комплекс Гольджи, состоящий из уплощенных мешочков и мелких везикул, первичные лизосомы, клеточный центр, а также митохондрии. Следует отметить, что по сравнению с другими типами клеток общие органеллы занимают относительно небольшой объем ЭК. Например, митохондрии в эндотелиоцитах крыс составляют 2—6 % от объема клеток в отличие от 28 % в гепатоцитах и 32 % в кардиомиоцитах. Относительно низкое содержание митохондрий в ЭК связано с тем, что окислительное фосфорилирование не является для этих клеток основным источником энергии и более 75 % АТФ синтезируется за счет реакций анаэробного гликолиза. В то же время известно, что количество митохондрий зависит от функциональной активности клеток и значительно варьирует в ЭК различных участков сосудистого русла. Так, в ЭК капилляров головного мозга, принимающих участие в формировании гематоэнцефалического барьера, количество митохондрий значительно выше, они составляют 8—11 % объема клетки (Kluge et al., 2013).

Локализация и распределение митохондрий имеют большое значение в функционировании ЭК. Митохондрии синтезируют активные формы кислорода (АФК) в ответ на деформацию клеток при изменении напряжения сдвига. В условиях гипоксии в ЭК происходит перемещение митохондрий по микротрубочкам в перинуклеарную область, что приводит к накоплению АФК в ядре и активации транскрипции ряда генов (Al-Mehdi et al., 2012).

Митохондрии ЭК являются вторым по значимости депо Ca²⁺ после эндоплазматического ретикула (ЭПР), обеспечивая хранение до 25 % этих ионов. Кроме того, митохондрии, как полагают, регулируют выделение Ca²⁺ из ЭПР, что обеспечивает изменение продукции ряда биологически активных веществ, в частности антиагреганта и вазодилатора — оксида азота (Tang et al., 2014).

Отличительной особенностью ЭК является наличие в их цитоплазме телец Вейбеля—Паладе (ТВП). В зарубежной литературе иногда ТВП называют специализированными секреторными органеллами (Metcalf et al., 2008). Однако с учетом того, что они являются непостоянными компонентами цитоплазмы ЭК, их следует отнести к специфическим секреторным включениям.

ТВП являются производными трансотдела комплекса Гольджи. Их диаметр составляет 0.1—0.3 мкм, длина — 1—5 мкм. В поперечном сечении ТВП состоят из электронно-плотных трубочек с внутренним диаметром 12 нм, образованных молекулами фактора фон Виллебранда (ФфВ). Зрелые ТВП могут приобретать неправильную форму за счет слияния между собой (Valentijn et al., 2008). В составе ТВП кроме ФфВ присутствует целый ряд других белков: Р-селектин (трансмембранный гликопротеид, регулятор быстрого роллинга лейкоцитов), тканевой активатор плазминогена (ТАП), ангиопоэтин-2 (регулятор апоптоза ЭК и ангиогенеза) и различные цитокины. При этом содержание ангиопоэтина-2 и Р-селектина яв-

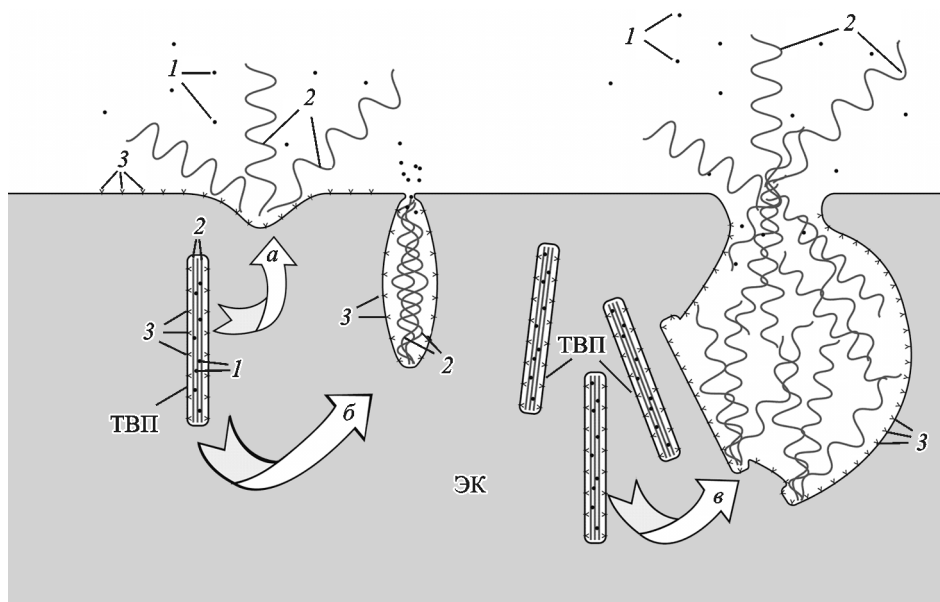


Рис. 1. Варианты экзоцитоза телец Вейбеля—Паладе (ТВП) в эндотелиальной клетке (ЭК): полное слияние отдельных ТВП с цитоплазматической мембраной (стрелка а), неполное слияние отдельных гранул с образованием поры (стрелка б) и мультигранулярный экзоцитоз (стрелка в).

1 — небольшие молекулы (ИЛ-8, ТАП и МСП-1), 2 — фактор фон Виллебранда, 3 — Р-селектин.

ляется взаимоисключающим — в одной клетке они хранятся в разных ТВП (Karine et al., 2011). Следует отметить, что физиологическая значимость наличия ТАП, ИЛ-8 и МСП-1 в составе ТВП в настоящее время ставится под сомнение. Существует мнение о том, что присутствие этих белков обусловлено не столько их целенаправленным включением в эти структуры, а, скорее, неэффективной «очисткой» при формировании ТВП (Kpирe et al., 2010).

Показано, что на протяжении всего периода созревания ТВП сохраняется их связь с трансотделом комплекса Гольджи. Полагают, что мембраны аппарата Гольджи, клатрин и адаптерный белок AP-1 выступают в качестве каркаса для формирования тубулярной структуры ФФВ (Mourik et al., 2015). В процессе созревания от ТВП отщепляются клатриновые везикулы, что, как полагают, способствует конденсации их содержимого и удалению избытка мембраны. После удаления клатрина и AP-1 зрелые ТВП покидают перинуклеарное пространство и распространяются по всей цитоплазме (Berriman et al., 2009).

Экзоцитоз ТВП индуцируется различными альтерирующими факторами, провоспалительными цитокинами, рядом метаболитов. Механизм экзоцитоза может быть различным (Kiskin et al., 2014): полное слияние отдельных ТВП с цитоплазматической мембраной (рис. 1, стрелка а), неполное слияние отдельных гранул с образованием поры (рис. 1, стрелка б) и мультигранулярный экзоцитоз (рис. 1, стрелка в).

Полное слияние ТВП с цитоплазматической мембраной (рис. 1, стрелка а) приводит к высвобождению их содержимого. В результате Р-селектин распределяется на внешней поверхности цитоплазматической мембраны ЭК, обеспечивая быстрый роллинг лейкоцитов в процессе острого воспаления и адгезию тромбоцитов к активированному эндотелию; ФФВ формирует пласты со стороны базальной мембраны либо пятна и нити на апикальных участках мембраны, способствуя адгезии и агрегации тромбоцитов.

В случае неполного слияния единичных ТВП с цитоплазматической мембраной (рис. 1, стрелка б) формируется узкая пора, которая действует как молекулярное сито и задерживает крупные молекулы ФФВ и Р-селектина, однако позволяет выходить небольшим молекулам, таким как ИЛ-8 (Vabich et al., 2008).

Мультигранулярный экзоцитоз (рис. 1, стрелка в) характеризуется слиянием зрелых ТВП в цитоплазме клетки и формированием крупных гранул. Предполагается, что полного слияния с цитоплазматической мембраной этих крупных гранул не происходит, а формируется лишь транспортная пора, и в результате данного процесса осуществляется высвобождение ФФВ, но трансмембранные белки остаются интернализированными (Valentijn et al., 2010).

Таким образом, органеллы ЭК, занимая относительно небольшой объем цитоплазмы, концентрируются в околоядерной области. В ЭК взаимное расположение органелл и ядра имеет важное функционально-регуляторное значение. Отличительным морфологическим признаком ЭК является наличие секреторных включений (ТВП), содержащих ФФВ, Р-селектин, ТАП и цитокины. Регулируемые процессы экзоцитоза ТВП позволяют селективно высвобождать содержимое этих везикул.

Цитоскелет и планарная поляриность ЭК

Как и во многих других типах клеток, цитоскелет ЭК состоит из микротрубочек, промежуточных филаментов и актиновых микрофиламентов. Система микротрубочек в ЭК организована по радиальному типу, и большинство микротрубочек отходит от центросом. Микротрубочки ЭК являются динамичной системой и в зависимости от функциональных потребностей подвергаются деполимеризации и перестройке либо, напротив, стабилизации (Alieva, 2014).

Данные, представленные в предыдущих разделах, свидетельствуют о том, что взаимная пространственная

координация положения ядра и органелл крайне важна для ЭК и оказывает значительное влияние на их функции. Следует отметить, что для ЭК характерна планарная полярность, которая характеризуется координацией взаимного расположения элементов цитоскелета ядра и органелл (Tkachenko et al., 2013). Полагают, что в возникновении планарной полярности ключевое значение принадлежит гемодинамическим условиям. В условиях *in vitro* продемонстрировано, что под влиянием напряжения сдвига происходит стабилизация микротрубочек и что при этом они ориентируются параллельно направлению потока. Вместе с перестройкой системы микротрубочек и изменением формы клетки происходит изменение взаимного расположения ядра, центриолей и органелл в плоскости ЭК (McCue et al., 2006). Данные, полученные в экспериментах *in vitro*, несколько различаются. В одних исследованиях продемонстрировано смещение центриолей в направлении потока, а ядра против потока, в других — перемещение комплекса Гольджи и клеточного центра против направления напряжения сдвига и смещение ядра в сторону потока (Tkachenko et al., 2013).

В условиях *in vivo* показано, что планарная поляризация ЭК имеет видовые различия и может изменяться с возрастом. Имеются данные о том, что планарная полярность приводит к поляризации процесса митоза, в результате дочерние ЭК располагаются вдоль потока. Такая пространственная организация процесса митоза может влиять на процессы физиологической и репаративной регенерации эндотелия (McCue et al., 2006).

Основным компонентом промежуточных филаментов ЭК является виментин. Некоторые исследователи предполагают, что взаимодействие промежуточных филаментов с ядром имеет ключевое значение в организации перинуклеарного цитоскелета и определяет планарную полярность ЭК (Morgan et al., 2011).

Актиновые элементы цитоскелета представляют собой наиболее динамичные структуры. Полимеризация и деполимеризация актина обеспечивают переход от мономеров (G-актин) к фибриллам в виде двойной спирали (F-актин). Актиновые элементы ЭК представлены цитоскелетом мембраны, кортикальным кольцом актиновых филаментов и актиновыми стресс-волокнами (Prasain, Stevens, 2009).

Таким образом, цитоскелет ЭК образован микротрубочками, промежуточными и актиновыми филаментами. Организация цитоскелета обеспечивает планарную полярность ЭК. Особенностью ЭК является возможность изменения планарной полярности.

Периферическая зона цитоплазмы ЭК. Транспортные структуры ЭК

В периферической зоне цитоплазмы ЭК располагаются специализированные транспортные структуры — кавеолы, микропиноцитозные везикулы, везикуло-вакулярные органеллы, трансэндотелиальные каналы, фенестры и поры (рис. 2). Транспортные структуры могут занимать до 30—40 % объема цитоплазмы ЭК. Кавеолы представляют собой инвагинации мембран эндотелиальных клеток диаметром около 70 нм, содержащие белок кавеолин-1. Кавеолы в области контакта с плазматической мембраной образуют суженую часть — шейку или устье, где может располагаться тонкая (5—7 нм) диафрагма (рис. 2), основным компонентом которой является мембранный гликопротеид PLVAP (plasmalemma vesicle associated protein). Устьевая диафрагма имеет переменный диаметр, не превышающий 40 нм. Присоединение и фосфорилирование динамина и интерсектина к кавеоле вызывают образование везикул. Отсоединенные от мембраны везикулы связываются с микротрубочками цитоскелета посредством моторных белков (динеинов и кинезинов) и перемещаются через эндотелий. В процессе транспорта везикулы могут сливаться, образуя цепочки — так называемые везикуло-вакулярные органеллы (ВВО), которые были первоначально описаны в эндотелии сосудов опухоли, а позже обнаружены в посткапиллярных венулах. Везикулы в составе ВВО часто связаны несколькими устьевыми диафрагмами (рис. 2), аналогичными таковым в кавеолах (Dulak et al., 2013). Трансэндотелиальные каналы формируются подобно ВВО при слиянии 2—4 кавеол с люминальной и аблюминальной поверхностей эндотелиальных клеток (Tse, Stan, 2010). Эти структуры имеют, как правило, две устьевые диафрагмы (рис. 2).

Фенестры — круглые или овальные трансцеллюлярные отверстия, располагающиеся в истонченных участ-

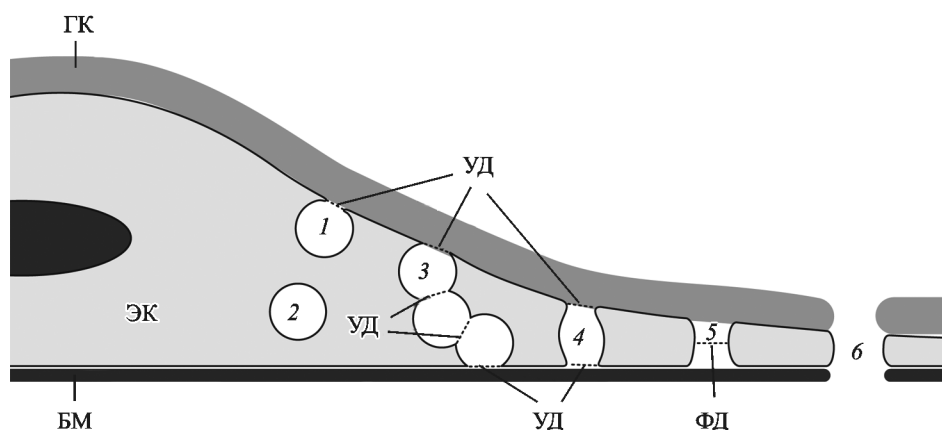


Рис. 2. Транспортные структуры эндотелиальных клеток (ЭК).

Цифрами обозначены различные типы транспортных структур: кавеолы (1), микропиноцитозные везикулы (2), везикуло-вакулярные органеллы (3), трансэндотелиальные каналы (4), фенестры (5) и поры (6). БМ — базальная мембрана, ГК — гликокаликс, УД — устьевая диафрагма, ФД — фенестральная диафрагма.

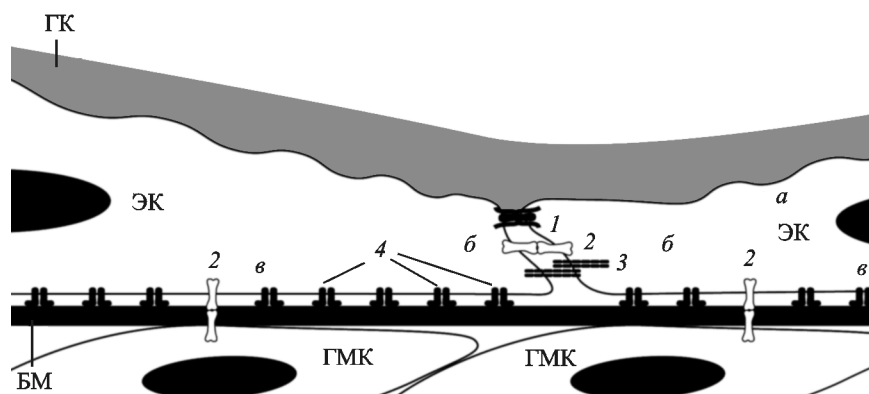


Рис. 3. Апиально-базальная полярность эндотелиальных клеток (ЭК) и распределение межклеточных контактов на их люминальной (а), контактной (б) и аблюминальной (в) поверхностях.

Цифрами обозначены разные типы межклеточных контактов: плотные (1), щелевидные (2), адгезионные (3) и фокальные (4). БМ — базальная мембрана, ГК — гликокаликс, ГМК — гладкомышечные клетки.

ках цитоплазмы. Иногда рассматриваются как редуцированные трансэндотелиальные каналы. Диаметр фенестр составляет в среднем 60—70 нм. Как правило, фенестры закрыты одной тонкой (3—5 нм) фенестральной диафрагмой (рис. 2), которая, так же как и устьевые диафрагмы, образована PLVAP. Каждая фенестра со стороны цитоплазмы окружена кольцом актиновых филаментов. Фенестры располагаются группами, которые также окружаются структурами цитоскелета, включающими в себя микротрубочки. Цитоплазматическая мембрана в области фенестры богата холестерином — так называемое холестериновое кольцо (Satchell, Braet, 2009).

Поры представляют собой широкие (100—115 нм — в фиксированных препаратах, до 200 нм — в культуре клеток) трансцеллюлярные отверстия. В области формирования пор отсутствует базальная мембрана. Поры не закрыты диафрагмой в отличие от фенестр (рис. 2). Так же как и фенестры, поры имеют окружающее их со стороны цитоплазмы кольцо из актиновых филаментов, благодаря которому их диаметр может меняться под влиянием различных факторов, тем самым регулируя проницаемость эндотелиального барьера (Monkemoller et al., 2015).

Организация транспортных структур ЭК лежит в основе наиболее часто используемой классификации, согласно которой выделяют непрерывный, фенестрированный и прерывистый типы эндотелия. Непрерывный тип эндотелия характеризуется отсутствием фенестр и пор, трансэндотелиальные каналы встречаются редко, но при этом отмечается большое количество везикул. Подлежащая базальная мембрана также непрерывна. Такой тип эндотелия характерен для артериальных и венозных сосудов и капилляров соматического типа в скелетных мышцах, миокарде, легких, центральной нервной системе. Фенестрированный эндотелий располагается на непрерывной базальной мембране. Его клетки характеризуются наличием пиноцитозных везикул, трансэндотелиальных каналов и фенестр. Фенестрированный эндотелий обнаруживается в капиллярах экзокринных и эндокринных желез, желудка и слизистой оболочки кишечника, клубочках почек. Прерывистый эндотелий характеризуется формированием широких пор, под которыми отсутствует базальная мембрана. Такой эндотелий характерен для органов кроветворения, а также синусоидных капилляров (Braet et al., 2009).

Следует отметить, что формирование транспортных структур в ЭК зависит не только от локализации ЭК в сосудистом русле, но и от их функционального состояния. Так, известно, что эндотелий капилляров скелетных мышц является непрерывным и не образует фенестр. Однако при активации процессов ангиогенеза в ходе репаративной регенерации ЭК сосудов скелетных мышц образуют многочисленные фенестры (Stan, 2007).

Таким образом, еще одной особенностью ЭК является формирование в периферической части их цитоплазмы разнообразных структур — везикул, везикуло-вакуолярных органелл, трансэндотелиальных каналов, фенестр и пор, которые обеспечивают процессы трансэндотелиального транспорта. Формирование транспортных структур различается в ЭК различных сосудистых областей, что подчеркивает структурную гетерогенность ЭК в организме.

Плазматическая мембрана ЭК и апикально-базальная полярность

На поверхности плазматической мембраны ЭК локализовано большое число разнообразных рецепторов (к гормонам, факторам роста, цитокинам и другим биологически активным веществам) и молекул адгезии, включая иммуноглобулины (ICAM-1, 2, VCAM-1 и PECAM-1), селектины (P- и E-селектины), кадгерин (VE-, N- и T-кадгерин) и интегрины (Иванов и др., 2014).

Для ЭК характерна апикально-базальная полярность. Выделяют базальную (аблюминальную), апикальную (люминальную) и контактные (латеральные) поверхности мембраны ЭК (рис. 3, а), различающиеся по распределению комплексов рецепторов и адгезивных молекул (Worzfeld, Schwaninger, 2016). Апиально-базальная полярность ЭК является необходимым условием для процессов ангиогенеза, при этом регуляторами ее формирования выступают ряд малых ГТФаз (Cdc42, Rac и др.), а также комплексы семейства белков полярности Par3, 6 и атипичной протеинкиназы С (Lee, Vautch, 2011). Согласно некоторым данным, в процессах формирования полярности ЭК принимают участие интегрины. Так, делеция экзона гена, кодирующего β-1 полипептидную цепь интегринов, полностью блокирует продукцию данного бел-

ка у 45 % ЭК, что сопровождается снижением уровня экспрессии белка Par3 в этих клетках. При этом снижение содержания Par3 приводит к нарушению распределения молекул адгезии на мембране ЭК, а сами клетки приобретают кубическую форму (Zovein et al., 2010).

Люминальная поверхность мембраны ЭК образует микроворсы, складки и микроворсинки, покрыта гликокаликсом (рис. 3, *a*), который представляет собой сложную систему протеогликанов, гликопротеинов, гликозаминогликанов (гепарансульфат, хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота) и белков, адсорбированных из плазмы. Протеогликаны могут быть связаны непосредственно с мембраной ЭК (4 типа синдеканов и 6 типов глипиканов) или с отрицательно заряженными компонентами ее гликокаликса посредством богатых катионами участков (растворимые протеогликаны — биглекан, перлекан, декорин, версикан, мимекан и др.). Структура гликокаликса динамична и является важным фактором, определяющим барьерную функцию ЭК. Люминальная поверхность обеспечивает взаимодействие ЭК с форменными элементами крови, в частности регулирует роллинг и адгезию лейкоцитов, адгезию тромбоцитов (Salmon, Satchell, 2012).

Между ЭК на контактной поверхности мембраны формируются три типа соединений — адгезионные, плотные и щелевидные (рис. 3, *b*). Адгезионные контакты — относительно простой тип соединений, которые формируются посредством гомофильного взаимодействия внеклеточных доменов VE-кадгерина. Цитоплазматический домен VE-кадгерина связывается с β -катенином и плакоглобином, обеспечивающими взаимодействие с α -катенином, который в свою очередь образует связь с активными элементами цитоскелета. Плотные контакты сформированы окклюдинами, молекулами из семейства клаудинов и узловыми молекулами адгезии. Кластеризация трансмембранных протеинов плотных контактов осуществляется группой цитоплазматических белков ZO-1, ZO-2 и ZO-3 (zona occludens proteins), которые связываются с активными компонентами цитоскелета. Количество плотных контактов между ЭК неодинаково в различных участках сосудистого русла. Наибольшее количество плотных контактов между ЭК выявляется в сосудах головного мозга, сетчатки, а также в крупных артериях, несколько меньшее — в капиллярах, а наименьшее — в венах (Wallez, Huber, 2008). При этом плотные контакты в соответствии с апикально-базальной полярностью располагаются ближе к апикальной поверхности, чем адгезионные. Совокупность различий в распределении и функционировании плотных контактов ЭК обуславливает неодинаковую активность параселлюлярного механизма транспорта в различных областях сосудистого русла (Иванов и др., 2015).

Щелевые контакты образуются посредством кластеризации белков семейства коннексинов (Cx) и обеспечивают передачу ионов и малых молекул между клетками (Brisset et al., 2009). ЭК экспрессируют Cx-37 и Cx-40. По некоторым данным, ЭК определенных областей сосудистого русла, в частности участков ветвления артерий, могут экспрессировать Cx-43. Формирование щелевых контактов между ЭК играет значительную роль в реализации вазодилаторных влияний целого ряда соединений, в частности ацетилхолина, брадикинина и др. Кроме того, формирование между ЭК щелевых контактов препятствует активации ангиогенеза (Pfenniger et al., 2013).

На аблюминальной поверхности мембраны с участием белков семейства интегринов формируются клеточно-матричные или фокальные контакты, которые обеспечивают прикрепление ЭК к базальной мембране (рис. 3, *в*). К основным интегринам, экспрессируемым на поверхности ЭК, относятся $\alpha1\beta1$, $\alpha2\beta1$, $\alpha5\beta1$, $\alpha v\beta3$, $\alpha6\beta1$ и $\alpha6\beta4$. Их лигандами являются коллаген, фибронектин, витронектин и ламинины (Yuan, Rigor, 2010). На базальной поверхности плазматической мембраны ЭК также формируются щелевидные контакты с гладкомышечными клетками, участвующие в регуляции вазомоторной функции последних (Morel, 2014).

Таким образом, мембрана ЭК неоднородна по структуре и составу. Выявлены структурные и функциональные различия между ее люминальной, аблюминальной и контактной поверхностями, определяющие апикально-базальную полярность ЭК. Посредством гликопротеидных комплексов мембраны ЭК формируют сложную систему межклеточных и клеточно-матричных соединений. Формирование контактов ЭК происходит строго в соответствии с их апикально-базальной полярностью.

Заключение

Проведенный анализ литературы позволяет заключить, что уже в периоде эмбриогенеза начинается артериально-венозная и лимфатическая специализация ЭК. В настоящее время актуальными вопросами развития эндотелия являются состав дифферона ЭК во взрослом организме, процессы постнатального васкулогенеза и его значение в физиологической и репаративной регенерации сосудов. Многие аспекты структурных и функциональных особенностей циркулирующих и резидентных ПЭК на сегодняшний день остаются спорными. Ранняя специализация эндотелиоцитов в эмбриогенезе в совокупности с особенностями гемодинамики в различных областях сердечно-сосудистой системы обуславливает выраженную структурную гетерогенность ЭК. Морфологическими особенностями ЭК в целом являются относительно небольшой объем общих органелл, их концентрация в околоядерной зоне, наличие секреторных включений — ТВП и разнообразных транспортных структур. Транспортные структуры ЭК неодинаково развиты в различных участках сосудистого русла, что подчеркивает структурную неоднородность эндотелия и лежит в основе наиболее часто используемой его классификации. Характерными особенностями ЭК также являются планарная и апикально-базальная полярности. Планарная полярность обусловлена координированным вдоль оси сосуда положением элементов цитоскелета, ядра и органелл клетки. Взаимное расположение органелл и ядра имеет важное регуляторное значение для функционирования ЭК, однако механизмы развития и изменения планарной полярности в настоящее время неясны. Апикально-базальная полярность, изученная в большей степени по сравнению с планарной, проявляется структурно-функциональными различиями между люминальной, аблюминальной и контактными поверхностями мембраны. Возникновение апикально-базальной полярности и соответствующего распределения рецепторных комплексов на мембране ЭК имеет критическое значение для формирования сосудов.

Таким образом, ЭК в организме обладают выраженной структурной гетерогенностью, которую можно рассматривать, как отражение их адаптации к локальным

особенностям кровотока и метаболическим потребностям тканей. Целый спектр вопросов структурной организации и дифференцировки ЭК требует дальнейших исследований, результаты которых могут оказать существенное влияние на развитие стратегий коррекции эндотелиальной дисфункции и управления процессами регенерации сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

- Иванов А. Н., Норкин И. А., Пучиньян Д. М., Широков В. Ю., Жданова О. Ю. 2014. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки. Успехи физиол. наук. 45 (4) : 34—49. (Ivanov A. N., Norkin I. A., Puchin'ian D. M., Shirokov V. U., Zhdanova O. U. 2014. Endothelial cell adhesion molecules. Uspekhi Fiziol. Nauk. 45 (4) : 34—49.)
- Иванов А. Н., Пучиньян Д. М., Норкин И. А. 2015. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения. Успехи физиол. наук. 46 (2) : 72—96. (Ivanov A. N., Puchin'ian D. M., Norkin I. A. 2015. Vascular endothelial Barrier Function. Uspekhi Fiziol. Nauk. 46 (2) : 72—96.)
- Казакова Т. Е., Сесорова И. С. 2015. Органеллы внутриклеточного транспорта в эндотелии лимфатических коллекторов. Современ. проблемы науки и образования. 4 : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20527>. (Kazakova T. E., Sesorova I. S. 2015. Organelles of intracellular transport in the endothelium of lymphatic collectors. Modern problems of science and education. 4 : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20527>.)
- Aicher A., Rentsch M., Sasaki K., Ellwart J. W., Fändrich F., Siebert R., Cooke J. P., Dimmeler S., Heeschen C. 2007. Nonbone marrow-derived circulating progenitor cells contribute to postnatal neovascularization following tissue ischemia. *Circ. Res.* 100 : 581—589.
- Aird W. C. 2007. Phenotypic heterogeneity of the endothelium. I. Structure, function, and mechanisms. *Circ. Res.* 100 : 158—173.
- Alieva I. B. 2014. Role of microtubule cytoskeleton in regulation of endothelial barrier function. *Biochemistry (Moscow)*. 79 : 964—975.
- Al-Mehdi A. B., Pastukh V. M., Swiger B. M., Reed D. J., Patel M. R., Bardwell G. C., Pastukh V. V., Alexeyev M. F., Gillespie M. N. 2012. Perinuclear mitochondrial clustering creates an oxidant-rich nuclear domain required for hypoxia-induced transcription. *Sci. Signal.* 5 : ra47.
- Asahara T., Kawamoto A., Masuda H. 2011. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells*. 29 : 1650—1655.
- Babich V., Meli A., Knipe L., Dempster J. E., Skehel P., Hannah M. J., Carter T. 2008. Selective release of molecules from Weibel—Palade bodies during a lingering kiss. *Blood*. 111 : 5282—5290.
- Basile D. P., Yoder M. C. 2014. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells. *J. Cell. Physiol.* 229 : 10—16.
- Berriman J. A., Li S., Hewlett L. J., Wasilewski S., Kiskin F. N., Carter T., Hannah M. J., Rosenthal P. B. 2009. Structural organization of Weibel—Palade bodies revealed by cryo-EM of vitrified endothelial cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 106 : 17 407—17 412.
- Braet F., Riches J., Geerts W., Jahn K. A., Wisse E., Frederik P. 2009. Three-dimensional organization of fenestrae labyrinths in liver sinusoidal endothelial cells. *Liver Int.* 29 : 603—613.
- Brisset A. C., Isakson B. E., Kwak B. R. 2009. Connexins in vascular physiology and pathology. *Antioxid. Redox. Signal.* 11 : 267—282.
- Dulak J., Jozkowicz A., Loboda A. 2013. Angiogenesis and vascularisation: cellular and molecular mechanisms in health and diseases. New York: Springer Sci. 416 p.
- Fang S., Wei J., Pentimikko N., Leinonen H., Salven P. 2012. Generation of functional blood vessels from a single c-kit+ adult vascular endothelial stem cell. *PLoS Biol.* 10 : e1001407.
- Karine M. Valentijn, J., Sadler E., Valentijn J. A., Voorberg J., Eikenboom J. 2011. Functional architecture of Weibel—Palade bodies. *Blood*. 117 : 5033—5043.
- Kiskin N. I., Babich V., Knipe L., Hannah M. J., Carter T. 2014. Differential cargo mobilisation within Weibel—Palade bodies after transient fusion with the plasma membrane. *PLoS ONE*. 9 : e108093.
- Kluge M. A., Fetterman J. L., Vita J. A. 2013. Mitochondria and endothelial function. *Circ. Res.* 112 : 1171—1188.
- Knipe L., Meli A., Hewlett L., Bierings R., Dempster J., Skehel P., Hannah M. J., Carter T. 2010. A revised model for the secretion of tPA and cytokines from cultured endothelial cells. *Blood*. 116 : 2183—2191.
- Lee C. Y., Bautch V. L. 2011. Ups and downs of guided vessel sprouting: the role of polarity. *Physiology (Bethesda)*. 26 : 326—333.
- McCue S., Dajnowiec D., Xu F., Zhang M., Jackson M. R., Langille B. L. 2006. Shear stress regulates forward and reverse planar cell polarity of vascular endothelium *in vivo* and *in vitro*. *Circ. Res.* 98 : 939—946.
- Metcalfe D. J., Nightingale T. D., Zenner H. L., Lui-Roberts W. W., Cutler D. F. 2008. Formation and function of Weibel—Palade bodies. *J. Cell. Sci.* 121 : 19—27.
- Munkemoller V., Die C., Hubner W., Huser T., McCourt P. 2015. Multimodal super-resolution optical microscopy visualizes the close connection between membrane and the cytoskeleton in liver sinusoidal endothelial cell fenestrations. *Sci. Rep.* 5 : 16279.
- Morel S. 2014. Multiple roles of connexins in atherosclerosis and restenosis-induced vascular remodelling. *J. Vasc. Res.* 51 : 149—161.
- Morgan J. T., Pfeiffer E. R., Thirkill T. L., Kumar P., Peng G., Fridolfsson H. N., Douglas G. C., Starr D. A., Barakat A. I. 2011. Nesprin-3 regulates endothelial cell morphology, perinuclear cytoskeletal architecture, and flow-induced polarization. *Mol. Biol. Cell.* 22 : 4324—4334.
- Mourik M. J., Faas F. G., Zimmermann H., Voorberg J., Koster A. J., Eikenboom J. 2015. Content delivery to newly forming Weibel—Palade bodies is facilitated by multiple connections with the Golgi apparatus. *Blood*. 125 : 3509—3516.
- Odell A. F., Hollstein M., Ponnambalam S., Walker J. H. 2012. A VE-cadherin—PAR3- α -catenin complex regulates the Golgi localization and activity of cytosolic phospholipase A(2) α in endothelial cells. *Mol. Biol. Cell.* 23 : 1783—1796.
- Park C., Kim T. M., Malik A. B. 2013. Transcriptional regulation of endothelial cell and vascular development. *Circ. Res.* 112 : 1380—1400.
- Paz N. G., D'Amore P. A. 2009. Arterial versus venous endothelial cells. *Cell Tissue Res.* 335 : 5—16.
- Pfenniger A., Chanson M., Kwak B. R. 2013. Connexins in atherosclerosis. *Biochim. biophys. acta.* 1828 : 157—166.
- Prasain N., Stevens T. 2009. The actin cytoskeleton in endothelial cell phenotypes. *Microvasc. Res.* 77 : 53—63.
- Salmon A. H., Satchell S. C. 2012. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J. Pathol.* 226 : 562—574.
- Satchell S. C., Braet F. 2009. Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier. *Amer. J. Renal Physiol.* 296 : F947—F956.
- Stan R. V. 2007. Endothelial stomatal and fenestral diaphragms in normal vessels and angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.* 11 : 621—643.
- Stroka K. M., Vaitkus J. A., Aranda-Espinoza H. 2012. Endothelial cells undergo morphological, biomechanical, and dynamic changes in response to tumor necrosis factor- α . *Eur. Biophys. J.* 41 : 939—947.
- Sukmawati D., Tanaka R. 2015. Introduction to next generation of endothelial progenitor cell therapy: a promise in vascular medicine. *Amer. J. Transl. Res.* 7 : 411—421.
- Tang X., Luo Y. X., Chen H. Z., Liu D. P. 2014. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Front. Physiol.* 5 : 175.

- Tkachenko E., Gutierrez E., Saikin S. K., Fogelstrand P., Kim C., Groisman A., Ginsberg M. H.* 2013. The nucleus of endothelial cell as a sensor of blood flow direction. *Biol. Open.* 2 : 1007—1012.
- Tse D., Stan R. V.* 2010. Morphological heterogeneity of endothelium. *Semin. Thromb. Hemost.* 36 : 236—245.
- Tsakada S., Kwon S. M., Matsuda T., Jung S. Y., Lee J. H., Lee S. H., Masuda H., Asahara T.* 2013. Identification of mouse colony-forming endothelial progenitor cells for postnatal neovascularization: a novel insight highlighted by new mouse colony-forming assay. *Stem Cell Res. Ther.* 4 : 20.
- Valentijn K. M., Valentijn J. A., Jansen K. A., Koster A. J.* 2008. A new look at Weibel—Palade body structure in endothelial cells using electron tomography. *J. Struct. Biol.* 161 : 447—458.
- Valentijn K. M., van Driel L. F., Mourik M. J., Hendriks G. J., Arends T. J., Koster A. J., Valentijn J. A.* 2010. Multigranular exocytosis of Weibel—Palade bodies in vascular endothelial cells. *Blood.* 116 : 1807—1816.
- Versaevel M., Grevesse T., Gabriele S.* 2012. Spatial coordination between cell and nuclear shape within micropatterned endothelial cells. *Nat. Commun.* 14 : 671.
- Vondenhoff M. F., van de Pavert S. A., Dillard M. E., Greuter M., Goverse G., Oliver G., Mebius R. E.* 2009. Lymph sacs are not required for the initiation of lymph node formation. *Development.* 136 : 29—34.
- Wallez Y., Huber P.* 2008. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis. *Biochim. biophys. acta.* 1778 : 794—809.
- Wojakowski W., Kucia M., Kazmierski M., Ratajczak M. Z., Tendera M.* 2008. Circulating progenitor cells in stable coronary heart disease and acute coronary syndromes: relevant reparatory mechanism? *Heart.* 94 : 27—33.
- Worzfeld T., Schwaninger M.* 2016. Apicobasal polarity of brain endothelial cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36 : 340—362.
- Yoder M. C., Mead L. E., Prater D., Krier T. R., Mroueh K. N., Li F., Krasich R., Temm C. J., Prchal J. T., Ingram D. A.* 2007. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. *Blood.* 109 : 1801—1809.
- Yuan S. Y., Rigor R. R.* 2010. Regulation of endothelial barrier function. *San Rafael (CA): Morgan&Claypool Life Sci.* 143 p.
- Zengin E., Chalajour F., Gehling U. M., Ito W. D., Treede H., Lauke H., Weil J., Reichenspurner H., Kilic N., Ergun S.* 2006. Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. *Development.* 133 : 1543—1551.
- Zhang M., Malik A. B., Rehman J.* 2014. Endothelial progenitor cells and vascular repair. *Curr. Opin. Hematol.* 21 : 224—228.
- Zovein A. C., Luque A., Turlo K. A., Hofmann J. J., Yee K. M., Becker M. S., Fassler R., Mellman I., Lane T. F., Iruela-Arispe M. L.* 2010. Beta1 integrin establishes endothelial cell polarity and arteriolar lumen formation via a Par3-dependent mechanism. *Develop. Cell.* 18 : 39—51.

Поступила 14 III 2016

STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF HUMAN AND OTHER MAMMALIAN ENDOTHELIAL CELLS

A. N. Ivanov,^{1,2,} I. O. Bugaeva,² M. O. Kurtukova²*

¹ Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saratov, 410002,
and ² Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Saratov, 410012;

* e-mail: lex558452@rambler.ru

Endothelial cells perform a number of important functions in the organism, and their dysfunction plays an important role in pathogenesis of a wide range of diseases. This review deals with the current literature data on structural characteristics of endothelial cells. A special section is devoted to endothelial cells development and differentiation. Structural aspects of endothelial cells cytoplasm and transport structures organization are discussed. Particular attention is paid to the structural heterogeneity of endothelial cells. Data on planar and apical-basal polarity of endothelial cells are reviewed separately.

Key words: endothelial cells, structural heterogeneity, polarity.