10.15789/1563-0625-PAP-3008

ТРОМБОЦИТЫ И ИХ МИКРОВЕЗИКУЛЫ: ФЕНОТИП, СОСТАВ, ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОТЕЛИЙ

Степанова О. И. [1],

Перевязкина М. А. [1],

Маркова К. Л. [1],
Сельков С. А. [1],
Соколов Д. И. [1, 2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, РФ.
[2] Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, РФ.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-PAP-3008

PLATELETS AND PLATELET-DERIVED MICROVESICLES: PHENOTYPE, CONTENT, IMPACT ON ENDOTHELIAL CELLS

Stepanova O. I. [a],
Pereviazkina M. A. [a],
Markova K. L. [a],
Selkov S. A.[a],
Sokolov D. I. [a, b]

[a] D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology.
[b] Saint-Petersburg Pasteur Institute.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

Резюме

Тромбоциты – это небольшие постклеточные элементы мегакариоцитов, циркулирующие в крови. На их поверхности представлены молекулы межклеточной адгезии, Toll-подобные рецепторы, рецепторы хемокинов и цитокинов и другие. Тромбоциты содержат соединения с разнообразной биологической функцией, в том числе хемокины, цитокины и ростовые факторы. Благодаря особенностям цитологического строения – мембранной системе и секреторным гранулам – тромбоциты способны быстро активироваться и вступать во взаимодействие с другими клетками. Тромбоциты участвуют в гемостазе, иммунных реакциях, ангиогенезе. Активация, необходимая тромбоцитам для выполнения своих функций, опосредуется через ионы кальция и может инициироваться компонентами субэндотелия, белками системы комплемента, продуктами секреции других тромбоцитов. При активации тромбоциты высвобождают секреторные гранулы, изменяют морфологию. Помимо этого, тромбоциты, подобно другим клеткам организма, в норме и при патологии продуцируют микровезикулы – сравнительно новый объект, интенсивное изучение которого ведется в настоящее время.

Целью настоящего обзора явилось сравнительное описание тромбоцитов и их микровезикул, которым тромбоциты делегируют некоторые свои функции как посредникам коммуникации с другими клетками, в том числе эндотелиоцитами. Микровезикулы являются перспективным объектом исследования, изучается возможность их использования в качестве диагностического и терапевтического агента. Наибольшая часть микровезикул, циркулирующих в периферической крови, имеют тромбоцитарное происхождение. В составе микровезикул тромбоцитов присутствуют цитокины и другие белки, липиды и нуклеиновые кислоты (ДНК, мРНК, микроРНК). На поверхности микровезикул тромбоцитов сохраняются поверхностные маркеры родительских клеток; на их мембране представлен фосфатидилсерин, который дополнительно участвует в тромбообразовании за счет аккумулирования факторов коагуляции. Под влиянием сигналов микроокружения состав, фенотип тромбоцитарных микровезикул, а также их функциональная направленность в отношении эндотелия может варьировать в зависимости от стимула. Эффект, оказываемый ими на ангиогенез и регенерацию недостаточно изучен, экспериментальные данные демонстрируют как положительное, так и отрицательное влияние. При различных патологиях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией (сердечно-сосудистые патологии, преэклампсия, диабет), наблюдается повышение уровня тромбоцитарных микровезикул, что указывает на их возможное участие в патогенезе заболеваний. Тем не менее, влияние тромбоцитов и их микровезикул на эндотелий, в том числе активации в эндотелии различных сигнальных путей, остается предметом дальнейших исследований.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

Ключевые слова: тромбоциты, внеклеточные везикулы, микровезикулы, эндотелий, ангиогенез, сигнальные пути.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

Abstract

Platelets are circulating anucleated structures derived from megakaryocytes. Intercellular adhesion molecules, Toll-like receptors, chemokine and cytokine receptors are represented on their surface. Platelets contain biologically active molecules, including chemokines, cytokines, and growth factors. Due to its cytological features (membrane system and secretory granules), platelets are capable of fast activating and interacting with other cells. Platelets are involved in hemostasis, immune reactions, and angiogenesis. Platelets can be activated by components of subendothelium, complement system proteins, products of secretion of other platelets. Activation process is mediated through calcium. When activated, platelets change their morphology, release secretory granules and produce microvesicles – a relatively new target of biological research.

The aim of this review is a comparative description of platelets and their microvesicles. Platelet-derived microvesicles perform platelets functions and communicate with other cells, including endothelial cells. Microvesicles is a promising object of research, and the possibility of their use as a diagnostic and therapeutic agent is being actively studied. Majority of circulating microvesicles has platelet origin. Platelet-derived microvesicles contain cytokines and other proteins, lipids and nucleic acids (DNA, mRNA, microRNA). Microvesicles has the surface markers of the parent cells; phosphatidylserine is represented on their membrane, which additionally participates in clotting due to accumulation of coagulation factors. Under the influence of microenvironment signals, the composition, phenotype of platelet microvesicles, as well as their functional abilities towards the endothelium may vary depending on the stimulus. The effect they have on angiogenesis and regeneration has not been sufficiently elucidated, experimental data demonstrate controversial effects. In pathologies accompanied by endothelial dysfunction an increase in the level of platelet microvesicles is observed, which indicates their possible participation in the pathogenesis. The effect of platelets and their MV on the endothelium, including activation of various signaling pathways in the endothelium, remains the subject of further research.

Keywords: platelets, extracellular vesicles, microvesicles, endothelium, angiogenesis, signalling pathways

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

1 Введение

В основе базовой функциональной активности эндотелиальных клеток (ЭК) лежат их взаимодействия друг с другом на аутокринном и паракринном уровнях [5] и с экстрацеллюлярным матриксом [225]. Ангиогенез в целом и функциональная активность ЭК контролируется клетками микроокружения через продукцию цитокинов [109] и\или продукцию или модификацию компонентов внеклеточного матрикса. Наиболее активными продуцентами цитокинов в микроокружении ЭК, а также наиболее важными регуляторами активности других клеток микроокружения являются моноциты\макрофаги, естественные киллеры и тромбоциты. Влияние этих клеток, в особенности тромбоцитов, на функции ЭК и процессы ангиогенеза в настоящее время изучены довольно подробно. Одним из слабо изученных факторов, влияющих на ЭК и несущих множество сигналов, являются микровезикулы (МВ) различного происхождения. Для ЭК наиболее актуальными являются микровезикулы тромбоцитарного (тМВ) и лейкоцитарного происхождения, обнаруживаемые в кровотоке как при физиологических, так и при патологических состояниях [120,130]. МВ способны проникать в различные области и ткани, преодолевая даже гемато-энцефалический барьер [163]. Микровезикулы тромбоцитов являются предметом активного изучения в настоящее время в связи со значительным содержанием их в циркуляции - более 60% из них являются микровезикулами тромбоцитарного происхождения [15, 140, 166, 177]. МВ образуются из тромбоцитов в случае их активации. Механизм их образования определяет сходство содержимого МВ и тромбоцита, а значит и их функциональной активности в отношении функций ЭК и процессов ангиогенеза в целом. Целью настоящего обзора является суммирование данных литературы о составе, фенотипе тромбоцитов и их МВ, а также их влиянии на процессы ангиогенеза и сигналинг в ЭК.

1. Тромбоциты: фенотип

Тромбоциты – это небольшие постклеточные элементы мегакариоцитов, циркулирующие в кровотоке и представляющие собой маленькие гранулярные безъядерные дискообразные структуры диаметром 1-2 мкм, участвующие в важнейших процессах организма: гемостазе, реакциях иммунитета, ангиогенезе [93, 125, 155].

Тромбоциты экспрессируют различные поверхностные белки, в том числе адгезионные молекулы, необходимые для взаимодействия с клетками и внеклеточным матриксом (Таблица 1). Тромбоцитарный комплекс GPIb-IX-V является одним из первых рецепторов, участвующих в процессе адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке через связь с vWF (von Willebrand factor) субэндотелия. GPIb-IX-V состоит четырех трансмембранных гликопротеинов: GPIbα и GPIbβ, GPIX и GPV. Связь комплекса GPIb-IX-V с vWF осуществляется посредством субъединицы GPIbα. Эта же субъединица может связываться с тромбином [22, 57]. Гликопротеин GPIIb/IIIa (интегрин αIIbβ3, или CD41/CD61) – наиболее распространенный интегрин поверхности тромбоцитов. Он связывается с фибриногеном, фибрином, vWF и фибронектином. CD41/CD61 конститутивно

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

экспрессируется на тромбоцитах в неактивной форме, при активации он изменяет свою конформацию, приобретая большее сродство к лигандам. Активационными сигналами, которые могут привести к увеличению сродства CD41/CD61 с его лигандами относят тромбоксан A_2, тромбин, коллаген и vWF [88].

P-селектин (CD62p, или GM-140) – содержащийся в α-гранулах гликопротеин, который при активации тромбоцита выставляется на поверхность для взаимодействия с клетками, несущими молекулу PSGL-1 – лиганд P-селектина. Тромбоциты способны экспрессировать не только CD62p, но и лиганд к нему – PSGL-1. За счет взаимодействия молекул CD62p/PSGL-1 происходит связь тромбоцитов друг с другом, необходимая для стабилизации формирующегося тромба [127,136]. CD62p вовлечен во взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами [110]. Есть данные о том, что через P-селектин возможна активация системы комплемента путем связывания C3b [58]. Тем не менее P-селектин не является исключительной молекулой, характерной для тромбоцитов: в тельцах Вейбеля-Паладе ЭК также содержится данная молекула клеточной адгезии. При активации ЭК экспрессируют CD62p, и через него осуществляется взаимодействие с тромбоцитами [72,142].

CD31, или молекула адгезии тромбоцитов/ЭК (PECAM-1) – это трансмембранный гликопротеин, входящий в состав суперсемейства иммуноглобулинов. Данная молекула участвует, главным образом, в гомотипических взаимодействиях, то есть с CD31, представленным на другой клетке. CD31 ингибирует путь активации, инициированный взаимодействием тромбоцита с коллагеном и тромбином, таким образом регулируется тромбообразование, снижается его интенсивность [47, 68].

На поверхности тромбоцитов представлены рецепторы, позволяющие модулировать иммунные реакции. Активированные тромбоциты экспрессируют на поверхности хранящийся в α-гранулах CD154 и CD40L, связывающихся с CD40 на ЭК [8,127]. Также тромбоциты являются источником растворимой формы CD40L (sCD40L). Содержание sCD40L в пламе крови может быть индикатором активации тромбоцитов [84]. CD40L стимулирует экспрессию различных хемокинов (IL-6, IL-8, MCP-1), молекул адгезии (VCAM-1, P-селектин), тканевого фактора (TF) и тромбомодулина ЭК [9, 174]. Тромбоцитарный CD154 может взаимодействовать с CD40 на поверхности B-лимфоцитов, усиливая продукцию ими иммуноглобулинов [52].

Тромбоциты могут секретировать и рецептировать хемокины, таким образом создавая связь между гемостазом и воспалением. На тромбоцитах присутствуют функциональные рецепторы к C-C и C-X-C хемокинам (CCR и CXCR соответственно). К ним относятся CCR1, CCR3, CCR4, CXCR4, CXCR6, CXCR7, CX3CR1. Эти рецепторы вовлечены в регуляцию функций тромбоцитов: активацию, адгезию, агрегацию [28, 41, 50].

На поверхности тромбоцитов экспрессируются Toll-подобные рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR6. Активация тромбоцита возможна через трансдукцию сигнала TLR2 в случае взаимодействия его с бактериями,

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

приводящая к образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов через Р-селектин [24, 49]. Полагают, что взаимодействие TLR2 с его лигандом приводит к запуску PI3K/Akt сигнального пути и активации тромбоцита [24].

На поверхности тромбоцитов экспрессируется FcγRIIA, содержащий активационный мотив ITAM. Активация тромбоцитарного Fc-рецептора повышает концентрацию цитоплазматического Ca^{2+}, что приводит к дегрануляции тромбоцита, запуску метаболизма арахидоновой кислоты, экстернализации фосфатидилсерина, активации GPIIbIIIa [154].

Таким образом, тромбоциты экспрессируют на своей поверхности различные гликопротеины. Молекулы адгезии (селектины, интегрины) участвуют в адгезии тромбоцита к стенке поврежденного сосуда, агрегации тромбоцитов и образовании тромба. Другие рецепторы – TLR, рецепторы системы комплемента, хемокиновые рецепторы – необходимы для амплификации активационного сигнала и высвобождения содержимого тромбоцитарных секреторных гранул, участия тромбоцита в иммунных реакциях.

2. Тромбоциты: состав

Тромбоциты имеют в своем составе мембранную систему и специфические для тромбоцитов секреторные структуры - гранулы [216]. Система мембран тромбоцита состоит из двух компонентов: открытой каналикулярной системы (OCS: open canalicular system), осуществляющей связь между цитозолем и окружающей средой, и плотной тубулярной системы (DTS: dense tubular system). DTS является местом депонирования ионов кальция и аденилатциклазы, а также некоторых ферментов, вовлеченных в активацию тромбоцитов, например, для метаболизма арахидоновой кислоты – источника тромбоксана A_2. Вышедший из депо Ca^{2+} активирует цитозольные кальций-зависимые белки, тем самым инициируя активацию самого тромбоцита. Уровень Ca^{2+} контролируется кальциевыми АТФазами, которые, в свою очередь, регулируются цАМФ. При уменьшении цАМФ повышается уровень цитозольного Ca^{2+}, и антиагрегантные препараты, направленные на повышение цитозольного цАМФ, понижают концентрацию кальция, тем самым угнетая процесс активации тромбоцита [168].

Внутреннее содержимое тромбоцитарных гранул довольно разнообразно. Выделяют 3 типа гранул, продуцируемых тромбоцитами: α-гранулы, плотные δ-гранулы и лизосомы (λ-гранулы) (Таблица 2). В первую очередь при дегрануляции выделяются плотные гранулы, затем α-гранулы и лизосомы [168]. Наиболее многочисленны в зрелых тромбоцитах α-гранулы. Они являются довольно крупными образованиями (200-400 нм) [168]. Внешняя поверхность мембраны гранул содержит адгезионные молекулы и гликопротеины, внутренняя – различные G-белки, GTP-связывающие белки регулирующие секрецию гранул, мембранные белки и гликопротеины [168]. α-гранулы экспрессируют поверхностные белки: CD62p, CD36, CD9, CD31, остеонектин, GPIIbIIIa [40, 94, 202], аккумулируют крупные белки разнообразной функциональности, такие как адгезионные белки, коагуляционные факторы, разнообразные цитокины и факторы роста про- и антитромботические молекулы, адгезионные молекулы [51, 166, 196]: CXCL1

(GRO-α), CXCL4 (PF4), CXCL4L1 (PF4alt), CXCL5 (ENA-78), CXCL7 (PBP), CXCL8 (IL-8), CXCL12 (SDF-1α), CXCL14 (BRAK) CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL15, CCL17 (TARC), CCL18 (PARK), EGF, HGF, TGFβ, IGF, PDGF, VEGF, ангиостатин, эндостатин, GM-CSF, TSP-1 ,фактор V, βTG, HRGP, плазминоген, PAI 1, α1-PI, TFPI, vWF, хондроитин-сульфат, фибронектин, витронектин, P-селектин, CD40L. Эти гранулы участвуют в регуляции широкого спектра процессов: поддержании гомеостаза, коагуляции, развитии воспаления, регуляции ангиогенеза, ранозаживлении и прочих. Основные эффекты цитокинов, входящих в состав тромбоцитов, в отношении ЭК, указаны в таблице 3. Содержимое гранул вариабельно и зависит от типа активации дегрануляции. Показано, что про- и антиангионенные факторы упаковываются в различные α-гранулы [166], и в зависимости от характера внешних воздействий и типа дегрануляции способны вызывать различные биологические эффекты.

Плотные гранулы обладают наименьшим размером (150 нм), содержат меньше белков, но имеют в своем составе ионы Ca^{2+}, АДФ, АТФ, гистамин и серотонин. Имея кислый pH, плотные гранулы склонны аккумулировать моноамины и некоторые полициклические лекарственный препараты. Их функция заключается в рекрутинге других тромбоцитов в процессе агрегации и амплификации активации самих тромбоцитов [168]. АДФ и АТФ активируют тромбоциты через соответствующие рецепторы, способствуют изменению их формы. Серотонин инициирует выход телец Вейбеля-Паладе и взаимодействие ЭК с лейкоцитами. Помимо этого, плотные гранулы являются депо кальция, который необходим для активации тромбоцитов и запуска каскада тромбообразования.

Третий тип тромбоцитарных гранул – это лизосомы диаметром 175-250 нм. Идентифицировать их можно по кислой фосфатазе или арилсульфатазе, также по поверхностным маркерам. Лизосомы содержат гликогидролазы и дегидрогеназы, которые расщепляют гликопротеины, гликолипиды и гликозаминогликаны. На мембране плотных гранул и лизосом имеется LAMP1, LAMP2, а также CD63 – представитель суперсемейства тетраспанинов, он вовлечен в спрединг (распластывание) активированных тромбоцитов [61,73, 92, 168].

При повышении цитозольного Ca^{2+} происходит высвобождение содержимого тромбоцитарных гранул путем экзоцитоза, аналогичного для других секретирующих клеток, то есть при участии SNARE, Rab-ГТФаз и соответствующих им белков. За счет экзоцитоза различных молекул возможна смена поверхностных белков тромбоцита, что напрямую влияет на их функции. Тромбоциты способны не только к экзоцитозу, но и к эндоцитозу: они способны поглощать молекулы извне, например, фибриноген и VEGF [11,127].

Тромбоциты играют важную роль в регуляции гемостаза, ангиогенеза, процессе тромбообразования за счет своего внутреннего состава (Таблица 3). Тромбоциты содержат различные хемокины C-X-C (α-хемокины) и C-C групп (β-хемокины), которые влияют на функции лейкоцитов и лимфоцитов. PF4 –

это один из первых хемокинов, обнаруженных в α-гранулах тромбоцитов. PF4 так же, как и другой α-хемокин тромбоцита – CXCL5, способствует активации и адгезии нейтрофилов к ЭК, привлекает Т-лимфоциты, способствует дифференцировке макрофагов. Также PF4 ингибирует миграцию, пролиферацию и формирование трубок ЭК [80,127]. CCL-5 (RANTES), относящийся к провоспалительным β-хемокинам, входит в состав α-гранул и внеклеточных везикул тромбоцитов. CCL5 привлекает, главным образом, активированные Т-лимфоциты и Т-клетки памяти через соответствующие рецепторы – CCR5 [98, 119].

Интерлейкин 1-β (IL-1β) секретируется активированными тромбоцитами как свободно, так и в составе МВ, и способствует прикреплению нейтрофилов к сосудистой стенке. На поверхности ЭК конститутивно присутствуют рецепторы к IL-1β и взаимодействия ЭК с этим лигандом приводят к изменению их фенотипа. В неактивированном состоянии тромбоцита IL-1β запасается в виде неактивного предшественника – про-IL-1β, а при активации быстро преобразуется в активную форму. Помимо этого, тромбоциты способны синтезировать IL-1β *de novo* на основе матричной РНК, полученной от мегакариоцита [127].

Основная часть факторов тромбоцита, регулирующих ангиогенез, содержится в α-гранулах. Тромбоциты содержат как про-, так и антиангиогенные факторы. К проангиогенным соединениям относятся различные ростовые факторы, например, VEGF, bFGF, PDGF (Таблица 2). К антиангиогенным соединениям, содержащимся в тромбоцитах, относятся тромбоспондин-1, PF4, эндостатин, ангиостатин, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1). В зависимости от активационного стимула могут выделяться разные факторы. В условиях *in vitro* было показано, что при стимуляции тромбоцитарного рецептора PAR-1 высвобождаются α-гранулы с VEGF, а при стимуляции рецептора PAR-4 – с эндостатином [94]. В составе тромбоцитарных α-гранул представлены такие ростовые факторы, как PDGF, TFG-β, VEGF, EGF и другие [168]. VEGF – это специфический митоген ЭК, повышающий пролиферацию, миграцию и образование сосудов. VEGF повышает жизнеспособность ЭК за счет стимуляции ими выработки антиапоптотического белка bcl-2 и усиления адгезии к внеклеточному матриксу. Также VEGF повышает проницаемость сосудов путем снижения плотности контактов между ЭК [37].

В тромбоцитах содержится относительно большое количество TGFβ. Он способствует заживлению поврежденных сосудов, стимулирует ангиогенез, регулирует воспалительные реакции. Помимо этого, TGFβ участвует в патологических процессах: опухолеобразовании, атеросклерозе. Именно тромбоциты являются основным источником плазменного TGFβ. TGFβ выделяется при активации тромбоцитов в виде неактивного комплекса, и после его выхода в плазму происходит переход в активную форму [13,25].

В связи с разнонаправленным действием TGFβ на ЭК его роль в ангиогенезе остается предметом активного изучения. Рецепторами TGFβ являются сериновые и треониновые киназы. Выделяют 7 типов рецепторов I типа - ALK1-7(activin receptor-like kinase) и 5 типов рецепторов TGFβ II типа.

Корецепторами для рецепторов TGFβ служат эндоглин и β-гликан (TGFβR III типа). Наибольшее значение для реализации влияния TGFβ на ЭК имеют ALK1 и ALK5. Рецептор TGFβ ALK1 и его корецептор эндоглин индуцируют внутриклеточные сигнальные пути Smad1, Smad5 и Smad8. Взаимодействие TGFβ с ALK5 и TβRII индуцирует фосфорилирование путей Smad2 и Smad3, AKT, EphB2. Активация Ras/Erk MAPK пути важна для миграции ЭК, независимой от Smad пути [164].

Рецепторы ALK1 и ALK5 при связывании с лигандом оказывают противоположные эффекты. Активация ALK1 приводит к стимуляции пролиферации и миграции ЭК, стимуляции формирования трубок сосудов [122,227]. В TGFβ-стимулированной пролиферации ЭК задействованы регуляторы клеточного цикла CCT4 и CDC6. Также активация ALK-1 стимулирует экспрессию ЭК генов *JunD, CDK5, CCT4, CDC6, MMP10, Ephrin-B1* и *P4HA 1* и подавляет экспрессию генов *Rac2, integrin aE, ICAM-1* и *ICAM-2* [129, 215, 218]. Для стимуляции пролиферации ЭК посредством рецептора ALK1 необходим эндоглин. Отсутствие эндоглина приводит к активации воздействия TGFβ через рецептор ALK5 [112,149]. Активация ALK5 ингибирует пролиферацию и миграцию ЭК, задействует при этом ингибитор дифференциации Id1. Кроме того, ALK-5 регулирует межклеточные взаимодействия, в частности стимулирует адгезию ЭК, экспрессию angiopoietin-like 4, MCP-1, RANTES, cadherin и подавляет экспрессию интегрина α6 [215]. TGFβ1, активируя ERK сигнальный путь при связывании с ALK5, усиливает экспрессию рецепторов SDF CXCR4, CXCR7. Усиление экспрессии этих рецепторов способствует адгезии, миграции и формированию трубок сосудов ЭК, как интактными, так и стимулированными SDF-1 ЭК [69]. Вероятно, TGFβ принимает участие в переключении характера ангиогенеза, поскольку показано, что при росте ЭК на коллагене TGFβ ингибирует пролиферацию и миграцию ЭК, одновременно стимулирует организацию ЭК в трехмерные трубчатые структуры [169].

Наряду с ангиогенным действием TGFβ отмечается его негативное влияние на жизнеспособность ЭК. TGFβ вызывает апоптоз ЭК при взаимодействии с ассоциацией рецепторов CD222 (R маннозо-6-P инсулино-подобного фактора роста-II) и CD87 (uPA-R - рецептор активатора плазминогена урокиназного типа) [113]. Активация сигнальных путей TAK1-JNK/p38MAPK совместно с Smad индуцирует апоптоз [164]. Показано, что TGFβ нарушает функционирование митохондрий ЭК, что сопровождается повышением уровня АФК, активацией eNOS и снижением мембранного потенциала митохондрий ЭК [188]. Высокие концентрации TGFβ в кровотоке сопутствуют развитию тромбоза и коррелирует с развитием эндотелиальной дисфункции [96].

TGFβ оказывает значительное влияние на организацию тканей, оказывая влияние на секреторную активность и экспрессию поверхностных молекул ЭК. Показано, что TGFβ стимулирует продукцию ЭК IL-6 и IL-8, что способствует межклеточной организации и развитию ткани [17, 44]. Кроме того, TGFβ оказывает значительное влияние на адгезивность ЭК и

взаимодействие ЭК с компонентами межклеточного матрикса. В частности, TGFβ стимулирует экспрессию ЭК PDGF, адгезионных молекул N-cadherin, α-SMA (α- smooth muscle actin, задействован во взаимодействии с коллагеном), интегринов, продукцию коллагенов IV и V типов, фибронектина и виментина [170, 200], влияет на способность ЭК разрушать межклеточный матрикс за счет снижения продукции ЭК tPA и uPA, повышения продукции ингибитора активатора плазминогена и MMP-9 [21, 169]. Такое изменение ЭК под влиянием TGFβ указывает на возможную трансформацию ЭК в коллаген-продуцирующие миофибробласты, что вносит вклад в патологические изменения ЭК, в частности при стенозе аорты [199].

Участие TGFβ в стимуляции эпителиально-мезенхимальной трансформации является еще одним механизмом влияния TGFβ на формирование тканей. Эпителиально-мезенхимальная трансформация представляет собой переключение развития ЭК в направлении мезенхимальных клеток и характеризуется потерей характерных для ЭК маркеров: PECAM-1, VE-cadherin, VEGFR, Tie-2, потерей межклеточных контактов и приобретением ЭК инвазивной способности и устойчивости к апоптозу. При этом оказываются задействованы сигнальные пути MAPK/ERK, PI3K, p38mapk [97,220]. Трансформация такого типа может способствовать ангиогенезу и формированию тканей, в том числе при эмбриогенезе, способствуя формированию мезенхимальной оболочки вновь- образованных сосудов. С другой стороны, этот же механизм играет роль в формировании фиброза [151,195] и потере эндотелиальной выстилки сосудов с последующим нарушением проницаемости сосудов и утратой функциональности тканей [197].

Таким образом, TGFβ в зависимости от микроокружения может проявлять как проангиогенную, так и антиангиогенную функциональную активность, принимать участие как в нормальном, так и аномальном развитии тканей. Тромбоциты секретируют разнообразные по природе вещества, выполняющие в организме человека различные функции: гемостаз, регуляция ангиогенеза, защита от патогенов. Секреции и изменению фенотипа тромбоцитов предшествует процесс активации.

3. Активация тромбоцитов и их взаимодействие с эндотелием

В покоящемся состоянии ЭК экспрессируют эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазу-1 (CD39), которая превращает АТФ в аденозин и, таким образом, предотвращает активацию и агрегацию тромбоцитов. Помимо этого, ЭК синтезируют оксид азота (NO), ингибирующий экспрессию тромбоцитом P-селектина и GPIIbIIIa. Простациклин (PGI2) эндотелия также препятствует активации тромбоцитов [48,159].

Активация тромбоцитов может быть вызвана компонентами субэндотелия (коллаген, vWF), тромбином, адреналином, АДФ, АТФ. Сериновая протеаза тромбин активирует тромбоциты через PAR1 и PAR4 рецепторы [102]. Активация тромбоцита также может быть инициирована взаимодействием тромбоцитов с белками системы комплемента. На тромбоцитах есть

рецепторы CR2, CR3, CR4, C1qR и рецепторы для факторов D, H и для C1-ингибитора. Тромбоциты могут активироваться продуктами секреции других тромбоцитов (тромбоксаном A_2, серотонином, АДФ, АТФ). Действие всех активаторов опосредуется через Ca^{2+} [58,156].

Во время активации тромбоциты меняют свою морфологию, высвобождают внеклеточные везикулы и содержимое своих гранул, изменяются физико-химические свойства их мембран [15]. Начальные этапы адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке зависят от взаимодействия тромбоцитарных комплексов GPIb-IX-V с vWF и GPVI с коллагеном. Взаимодействие данных комплексов со своими лигандами приводит к активации других мембранных молекул тромбоцита, и тем самым происходит амплификация активационного сигнала. При повреждении сосуда vWF связывается через свой A3 домен с коллагеном субэндотелия. Далее субъединица GPIb комплекса GPIb-IX-V взаимодействует с A1 доменом vWF. При связывании GPIb-IX-V с циркулирующим в плазме крови vWF запускается активация киназ семейства Src с дальнейшим фосфорилированием белков сигнального каскада, что результируется повышением цитозольного Ca^{2+}. Связь другого интегрина, GPVI, с коллагеном запускает активацию киназ Src и Syk и приводит к повышению Ca^{2+} в цитозоле [88]. За процессом адгезии следует процесс распластывания (спрединг) тромбоцитов на месте повреждения сосуда. Распластанные тромбоциты связывают плазменные vWF и фибриноген, тем самым привлекают новые тромбоциты на образующийся тромб. Таким образом формируется тромбоцитарный тромб – соединенные между собой фибриногеном активированные тромбоциты, прикрепленные к сосудистой стенке. В дальнейшем тромб стабилизируется фибрином. Усиление адгезии к сосуду достигается за счет интегринов GPIaIIa (α2β1), α5β1, α6β1 [88,159].

4. Влияние тромбоцитов на ангиогенез

Тромбоциты содержатся в кровотоке и постоянно контактируют с эндотелиальной выстилкой сосудов. Многие аспекты функционирования тромбоцитов, связанные с тромбообразованием и ранозаживлением, изучены довольно подробно. В настоящее время показано, что тромбоциты играют важную роль в формировании и поддержании гомеостаза сосудистого русла. В некоторых патологических состояниях, таких как сердечно-сосудистые патологии и онкология, роль тромбоцитов в регуляции ангиогенеза ярко выражена и может способствовать как развитию патологии, так и компенсации повреждения сосудистого эндотелия. Механизмы взаимодействия тромбоцитов и ЭК в норме и при патологии являются предметом интенсивного изучения. Тромбоциты конститутивно выделяют факторы, поддерживающие целостность эндотелиальной выстилки сосудов, такие как сфингозин-1-фосфат (S1P), серотонин, VEGF, тромбоспондин [20], что направлено на предотвращение активации тромбоцитов. В контактном взаимодействии ЭК с тромбоцитами ключевую роль играют P-селектин и CD40/CD40L [26, 179].

Тромбоциты оказывают влияние на процесс формирования сосудов уже на ранних этапах, привлекая предшественников ЭК в места регенерации

сосудистого русла и активного ангиогенеза. Это достигается за счет стимуляции экспрессии на клетках-предшественниках ICAM-1, секреции ими простациклина (PGI2) и MCP-1, что позволяет им активно взаимодействовать со зрелыми ЭК [178]. Тромбоциты являются источником ангиогенных факторов VEGF, PDGF, bFGF, MMPs, гепараназы. Продуцируемый тромбоцитами CD40L стимулирует ангиогенез [39,135]. Довольно давно было показано, что тромбоциты стимулируют пролиферацию, формирование трубок сосудов при непосредственном контакте тромбоцитов и ЭК в условиях *in vitro* [128,160]. В условиях оксидативного стресса тромбоциты значительно снижают апоптоз ЭК, способствуют повышению жизнеспособности ЭК и ангиогенезу. Одним из механизмов реализации этого эффекта является поглощение ЭК путем эндоцитоза тромбоцитарных митохондрий в виде свободных органелл или в составе тМВ с последующей активацией антиапоптозного гена сурвивина (survivin) в ЭК [99]. Активированные тромбоциты усиливают секрецию uPA и tPA, продукцию мРНК и экспрессию ЭК рецептора урокиназы (uPAR), мембранной металлопротеиназы MT1-MMP, и ферментов MMP-1 и MMP-2, что указывает на повышенную матрикс-деградирующую способность ЭК под влиянием активированных тромбоцитов [132]. Показано, что тромбоциты являются важным индуктором ангиогенеза и инвазии при опухолевом росте [150]. Среди антиангиогенных факторов тромбоцитов можно назвать эндостатин, TSP-1, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) и ангиостатин. Также тромбоциты продуцируют значительные количества провоспалительного цитокина IL-1β, хемокины, PF4 и RANTES [32,71, 158]. Есть предположение, что действие тромбоцитарных антиангиогенных факторов не оказывается решающим [32]. Стоит отметить, что эффект активированных тромбоцитов на ангиогенез скорее неоднозначный [160]. Тромбоциты усиливают продукцию ЭК цитокинов IL-6 и IL-8 [114] , формируя провоспалительный фенотип ЭК. Наряду с данными о стимулирующем влиянии CD40L на ангиогенез [39, 135], показано ингибирующее влияние CD40L тромбоцитов на VEGF-опосредованный ангиогенез за счет снижения продукции ЭК NO, усиления продукции активных форм кислорода и снижения VEGF-индуцированной миграции ЭК [194]. Другие данные указывают на то, что тромбоциты за счет контактных взаимодействий (CD41/CD61) и при значительном участии TGFβ стимулируют апоптоз ЭК мозговых микрососудов [210]. Таким образом, эффекты тромбоцитов на ангиогенез остаются недостаточно изученными.

5. Микровезикулы тромбоцитарного происхождения

Микровезикулы размером от 100 до 1000 нм представляют собой сферические структуры с билипидной оболочкой, содержащими часть клеточной мембраны и внутренней среды клетки-источника. Микровезикулы служат посредниками в сигналинге между клетками, участвуют в процессах воспаления, коагуляции, апоптоза, регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток [120,130, 140]. Они способны проникать в различные области и ткани, преодолевая даже гемато-энцефалический барьер [163]. Циркулирующие МВ сохраняют на своей поверхности маркеры родительской клетки и заключают внутри

разнообразные белки, липиды и нуклеиновые кислоты, регулирующие процессы внутри организма как при нормальной жизнедеятельности, так и при патологии [124]. Внеклеточные везикулы активно изучаются для применения в диагностике, а также для разработки методов лечения различных заболеваний.

Микровезикулы отщепляются от внешней мембраны клетки при физиологических и патологических процессах [35]. Мембрана МВ содержит фосфатидилсерин, однако в связи с тем, что они не имеют АТФ-зависимых механизмов поддержания липидной асимметрии мембраны, данный фосфолипид присутствует на мембране постоянно, и поэтому может участвовать в процессах коагуляции [15,140]. Механизмы формирования МВ изучены недостаточно. Показано, что в специфической упаковке МВ участвуют рибонуклеопротеин A2B1 (hnRNPA2B1), hnRNPQ и hnRNPU, белок Ago2 [177].

В зависимости от состояния тромбоцита и его микроокружения, МВ различаются внутренним содержимым, характеристиками мембранного состава и функциональной активностью [70,124]. При активации тромбоцитов происходит стимуляция их дегрануляции [63,224]. Традиционными методами активации тромбоцитов служит воздействие растворимых факторов тромбина, тромбоксана А2, АДФ, а также связывание коллагена и vWF с гликопротеинами тромбоцита. В дегрануляции участвуют везикул-ассоциированные мембранные пептиды (VAMPs), хореин [173], белки семейства септинов (Sept). Последние отвечают за экзоцитоз и адгезию, отщепление α -гранул [144]. Установлено, что такие препараты, как статины, аспирин, антиоксиданты снижают количество тМВ в кровотоке [19].

Впервые внеклеточные везикулы периферической крови были описаны исследователем Вульфом и были названы «тромбоцитарной пылью», при этом обладавшей прокоагуляторной активностью [213]. тМВ могут воздействовать на различные типы клеток, участвуя в регуляции воспаления, иммунного ответа, активации системы комплемента и многих других процессов. тМВ представляют интерес в качестве терапевтического агента в связи с их большой биологической активностью, нетоксичностью, стабильностью, способностью переносить различные медиаторы и генетический материал (ДНК, РНК, микроРНК, мРНК) [10, 147].

Тромбоцитарные МВ для изучения в условиях *in vitro* получают чаще всего путем сбора супернатанта, полученного после кратковременного культивирования тромбоцитов крови. Тромбоцитарные МВ периферической крови сохраняют поверхностные антигены, характерные для клетки-источника. Они несут на своей поверхности такие маркеры, как GPIb-α (CD42b), P-селектин (CD62p), GPIIb (CD41), GPIIIa (CD61), CD154 (CD40L) [16,63, 163]. Маркеры аннексин V, CD63 и CD40L не могут быть использованы как индивидуальные маркеры тМВ, поскольку только около половины циркулирующих тМВ их экспрессируют [78]. В зависимости от стимула, активирующего тромбоциты, популяции тМВ могут различаться по количеству и экспрессируемым молекулам. Например, было показано, что

активированные тромбином и коллагеном тромбоциты экспрессируют GPIIb/IIIa, а тМВ, активированных белками системы комплементом, – нет. Также было показано, что возможен разный уровень экспрессии Р-селектина и выставления фосфатидилсерина в зависимости от активирующего стимула [65,157].

Одно из наиболее изученных свойств тМВ – это регуляция гемостаза. На внешнем слое мембраны тМВ несут фосфатидилсерин, способствующий абсорбции плазменных факторов свертывания крови на мембране. Было показано, что содержание фосфатидилсерина на поверхности тМВ выше, чем на мембране тромбоцита, что значительно повышает прокоагуляторный потенциал частиц [1,181]. Также тромбоцитарные везикулы имеют в составе PF4, который, помимо функции привлечения иммунных клеток и угнетения ангиогенеза, способен связываться с гепарин-подобными молекулами, тем самым способствуя коагуляции [74]. Тем не менее, возможно, что тМВ способны проявлять и антикоагуляторные свойства, активируя белок С, ингибирующий фактор свертывания крови Va [182].

Тромбоцитарные МВ предположительно могут участвовать в иммунных реакциях [15]. В состав тМВ входят хемокины PF4, CCL5, CXCL7, IL-1β что указывает на возможную роль тМВ тромбоцитов в воспалительных реакциях [34,74]. Тромбоциты содержат мРНК, микроРНК, полученные от мегакариоцитов, и собственный трансляционный аппарат для синтеза веществ, необходимых для гемостатических и иммунных реакций [118]. Тромбоциты способны передавать микроРНК своим внеклеточным везикулам [190]. Было продемонстрировано, что микроРНК 126-3p (miR-126-3) тМВ доставляется макрофагам человека. Данная малая ядерная РНК способна регулировать экспрессию генов макрофага [108,174]. Было показано, что другая микроРНК, содержащаяся в тромбоцитарных экзосомах, miR-223, способна препятствовать синтезу интерлейкинов в ЭК, тем самым проявляя противовоспалительный эффект, а также снижать экспрессию ICAM-1 на ЭК *in vitro*, следствием чего была сниженная адгезия лейкоцитов к ЭК [190].

Микровезикулы могут оказывать свой эффект как в локальном микроокружении, так и перемещаясь на относительно большие расстояния [15]. Доставка содержимого внеклеточных везикул возможна путем простого слияния мембран, клатриновым или кавеолиновым эндоцитозом целевой клеткой [141]. Микровезикулы тромбоцитов способны изменять фенотип клеток, и таким образом реализовывать свои функции. тМВ задействованы не только в коагуляции, но и других процессах, например, в иммунных реакциях и, предположительно, ангиогенезе. Также тромбоцитарные внеклеточные везикулы могут быть задействованы при разных патологиях, в том числе преэклампсии [1, 6, 46].

6. Взаимодействие тромбоцитарных МВ с эндотелиальными клетками

Первоначально роль тМВ была показана в тромбообразовании. Имеются данные как о прокоагулянтной активности тМВ (причем она значительно превышает таковую самих тромбоцитов), так и антикоагулянтной [64, 181]. В настоящее время очевидно их участие в разнообразных процессах.

Повышенный уровень МВ в периферической крови отмечается при ряде патологических состояний: остром инфаркте миокарда, диабете, атеротромбозе и других сердечно-сосудистых патологиях, гипертензии, преэклампсии беременных, метаболическом синдроме, инфекциях, аутоиммунных и онкологических патологиях [121,163]. Микровезикулы, участвующие в патогенезе преэклампсии, имеют разное происхождение (ЭК, тромбоциты, синцитиотрофобласт), но отмечается значительное снижение содержания именно тМВ в кровотоке женщины, что вероятно связано с патогенезом эндотелиальной дисфункции [209]. Эндотелиальная дисфункция сопровождает и многие сердечно-сосудистые патологии. Таким образом, циркулирующие МВ могут являться важным маркером и медиатором эндотелиальной дисфункции.

тМВ могут оказывать действие на различные клетки несколькими способами: активируя поверхностные рецепторы, перенося поверхностные молекулы на клетку-реципиент, а также доставляя внутреннее содержимое везикул в клетку-реципиент [63]. При этом после поглощения эндотелиальными клетками тМВ присоединяются к эндосомам и лизосомам ЭК, а не к плазматической мембране [67].

Действие тМВ в отношении ЭК разнообразно – они могут способствовать или препятствовать воспалению, ангиогенезу, развитию оксидативного стресса. тМВ активно стимулируют ангиогенез посредством содержащимися в них медиаторов VEGF, bFGF, PDGF [31], стимулируют ферментативную активность MMP-2 ЭК, продукцию NO, пролиферацию, миграцию ЭК и образование трубок сосудов, препятствуют апоптозу ЭК [31, 103, 105, 121, 131, 162, 163], причем эти эффекты зависят в значительной степени и от липидной составляющей МВ [105]. В частности, арахидоновая кислота препятствует апоптозу и стимулирует пролиферацию ЭК [29, 63].

Одновременно описаны механизмы негативного влияния тМВ на состояние эндотелиальной выстилки сосудов. Так тМВ здоровых доноров стимулируют секрецию ЭК цитокинов IL-6, IL-8, экспрессию адгезионных молекул ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина на ЭК, адгезионных молекул семейства CD11 на моноцитах, способствуя таким образом адгезии моноцитов к ЭК и развитию воспаления [29, 63]. тМВ пациентов с инфарктом миокарда стимулируют продукцию ЭК супероксидного аниона, экспрессию IL-6, TNFα, и фактора NF-κB, стимулируя таким образом оксидативный стресс и воспаление [29, 63]. RANTES в составе тМВ способствует формированию атеросклеротических бляшек на эндотелии и рекрутингу лейкоцитов [121]. Одним из механизмов воздействия МВ на индукцию эндотелиальной дисфункции является снижение активности NO-синтазы [121]. Таким образом, в условиях развития патологии, тМВ могут способствовать формированию про-воспалительного и протромботического фенотипа ЭК.

Значительный вклад в функциональную активность тМВ в отношении ЭК вносят кодирующие и некодирующие мРНК, содержащиеся в тМВ в значительном количестве [76,163, 177]. В настоящий момент выявлена роль некоторых микроРНК как в поддержании нормального функционального

состояния ЭК, так и в развитии патологий. Самыми многочисленными микроРНК в составе тМВ являются miR-142, miR-223, let-7 семейство, miR-185, miR-126, miR-103, miR-142-3p и miR-92a [166]. Также тромбоцитарные везикулы содержат miR-140, miR-221, miR-222, miR-296, miR-96, регулирующие ангиогенез при попадании в ЭК. Стимулирующий эффект тМВ на пролиферацию и миграцию ЭК ассоциирован с ростом содержания miR-126 и проангиогенных факторов в активированных тМВ [189]. MiR-let-7a в составе тМВ подавляет синтез тромбоспондина в ЭК, что стимулирует образование ими трубок сосудов [177]. С другой стороны, miR-96 и miR-26a тМВ специфически ингибируют трансляцию P-селектина и PDGFR в HUVEC, препятствуя миграции ЭК, образованию трубок сосудов и ранозаживлению [229]. Перенос miR-142-3p из тМВ в ЭК вызывает аномальную пролиферацию ЭК и способствует развитию эндотелиальной дисфункции [18, 177]. Комплексы Ago2–miR-223 [166] в составе тМВ регулирует экспрессию ЭК рецептора инсулин-подобного фактора 1 (IFG1R), стимулируют апоптоз ЭК и ингибируют ангиогенез [20, 63, 166, 177]. Роль микроРНК в составе тМВ в развитии опухолей также неоднозначна. Стимуляция ангиогенеза и усиление пролиферативной и инвазивной активности опухолевых клеток под действием тМВ [95] способствуют развитию опухоли. Одновременно есть данные о стимулирующем действии тМВ на апоптоз опухолевых клеток, что может вносить вклад в ограничение опухолевого роста [111]. Состав микроРНК в тМВ вариабелен: провоспалительные (тромбопоэтин, тромбин, TNF-α) и противовоспалительные (аденозин) медиаторы способствуют формированию различных по составу микроРНК микровезикул [177]. Недостаточное понимание механизмов регуляции упаковки микроРНК в МВ препятствует использованию тМВ в качестве средства избирательной доставки микроРНК в клетки.

Активация внутриклеточных механизмов регуляции тромбоцитами и их МВ в клетках-мишенях, в том числе и в ЭК являются предметом интенсивного изучения (Таблица 3) [124]. Ключевую роль в реализации биологических эффектов МВ после их поглощения клеткой-реципиентом играет PI3K сигнальный путь. Экспрессированные в микровезикулах FasL и TRAIL регулируют апоптоз клетки-мишени. Такие элементы тМВ, как GPIbα, GPIIb/IIa, P-селектин и CD40L активируют в клетке-мишени путь NFκB, регулирующий многие процессы в клетке, в том числе воспаление [124]. PI3K-Akt сигнальный путь контролирует архитектуру филаментов цитоскелета и ее перестройку, участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки, апоптоза и транспорта глюкозы в клетку. Активацию этого пути могут инициировать микроРНК, содержащиеся в МВ [124]. Проангиогенные компоненты тМВ активируют в ЭК внутриклеточные мессенджеры Src, PI3K и ERK сигнальные пути [31,121]. Активность NO-синтазы ЭК, являющейся важным регулятором ангиогенеза, контролируется такими ферментами внутриклеточного сигналинга, как ERK1/2, PI3K, NFκB [121,124]. В самих тромбоцитах и их МВ PI3K участвует в агрегации тромбоцитов и формировании тромба, высвобождении кальция, реализации экзоцитоза [115].

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

Для агрегации тромбоцитов вследствие связывания GPIba элементов тромбоцитов с фибриногеном, с молекулой ЭК CLEC-2 критическое значение имеет Syk киназа [33,176].

Таким образом, состав тМВ неоднороден и зависит от способа активации тромбоцитов. Это, в свою очередь, определяет неоднозначные, как проангиогенные, так и антиангиогенные, эффекты тМВ в отношении эндотелия.

6 **Заключение**

В заключение необходимо отметить хорошо описанную к настоящему времени роль тромбоцитов в поддержании гомеостаза сосудистого русла и их тромбогенный потенциал. Вместе с тем, стоит также заострить внимание на регуляторной активности тромбоцитов за счет экспрессии ими широкого спектра поверхностных рецепторов и содержания большого количества цитокинов с оппозитным эффектом в отношении клетки-мишени: про- и анти-ангиогенные, про- и антивоспалительные. В связи с этим, в зависимости от сигналов микроокружения тромбоциты могут участвовать как в стимуляции, так и в подавлении ангиогенеза.

Тромбоцитарные МВ, представляющие собой наиболее распространенный тип внеклеточных везикул плазмы крови, являются довольно гетерогенной популяцией, играющей важную роль в регуляции гемостаза, ангиогенеза, процессе тромбообразования. Они содержат в своем составе различные биологически активные вещества, способные напрямую влиять на ЭК , изменяя их свойства и функции. Тромбоцитарные МВ сохраняют фенотипические особенности, присущие тромбоцитам. При этом в зависимости от микроокружения тромбоцит образует разные по фенотипу, составу и функциональной нагрузке тМВ. Вероятно, тМВ являются дополнительным эффективным способом их взаимодействия с окружающими клетками. Но вариабельность эффектов тромбоцитов и их МВ, разнообразие задействованных внутриклеточных механизмов в сочетании с недостаточной исследованностью этих аспектов, делают затруднительным их практической использование в настоящее время. Ангиогенез в свою очередь является сложно-скоординированным биологическим процессом, в регуляции которого задействованы клетки различной природы и разнообразные медиаторы. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для выявления роли тромбоцитов и их МВ механизмах поддержания гомеостаза сосудистого русла и ангиогенезе в норме и при патологии.

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Некоторые рецепторы тромбоцитов и их лиганды.
Table 1. Some platelet receptors and its ligands.

Рецептор тромбоцита **Platelet receptor**	**Лиганд** **Ligand**	**Результат взаимодействия с лигандом** **Result of interaction**
Молекулы адгезии **Adhesion molecules**		
P-селектин (CD62p) P-selectin	PSGL-1 (CD162)	Адгезия к ЭК, лейкоцитам Adhesion to endothelial cells, leukocytes
GPIb (CD42b)	vWF, коллаген vWF, collagen	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
GPIV	Коллаген Collagen	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
GPIIbIIIa (CD41/CD61)	Фибриноген, фибронектин vWF Fibrinogen, fibronectin, vWF	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
GPIaIIa (VLA-2)	Коллаген Collagen	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
VLA-5 (α5β1)	Фибронектин Fibronectin	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
VLA-6 (α6β1)	Ламинин Laminin	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
Toll-подобные рецепторы **Toll-like receptors**		

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

TLR1	Патоген-ассоциированные паттерны Pathogen-associated patterns	Активация тромбоцита, агрегация Platelet activation, aggregation
TLR2	Патоген-ассоциированные паттерны Pathogen-associated patterns	Активация тромбоцита, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов Platelet activation, platelet-leukocyte complex formation
TLR4	Патоген-ассоциированные паттерны Pathogen-associated patterns	Активация тромбоцита Platelet activation
TLR6	Патоген-ассоциированные паттерны Pathogen-associated patterns	Активация тромбоцита Platelet activation
Рецепторы цитокинов и хемокинов **Cytokines and chemokines receptors**		
CXCR4	SDF-1	Активация, агрегация, адгезия Activation, aggregation, adhesion
CXCR6	CXCL16	Активация тромбоцитов, адгезия Platelet activation, adhesion
CXCR7	CXCL11, SDF-1	Сигнал к выживанию тромбоцита, активация Platelet survival, activation
CCR1	CCL3, CCL5, CCL7	Активация тромбоцитов, агрегация Platelet activation, aggregation

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

CCR3	CCL5, CCL7	Активация тромбоцитов, агрегация Platelet activation, aggregation
CCR4	CCL17, CCL22	Активация тромбоцитов, агрегация Platelet activation, aggregation
CX3CR1	Фракталкин Fractalkine	Активация тромбоцитов, адгезия Platelet activation, adhesion
Другие рецепторы **Other receptors**		
FcγRIIA	Fc-фрагменты антител Antibody Fc-fragments	Активация тромбоцита Platelet activation
PAR-1	Тромбин thrombin	Активация тромбоцита Platelet activation
PAR-4	Тромбин Thrombin	Активация тромбоцита Platelet activation
P_2Y_1	АДФ ADP	Активация тромбоцитов, агрегация Platelet activation, aggregation
P_2Y_{12}	АДФ ADP	Костимуляция активации, агрегация тромбоцита Platelet costimulation, platelet aggregation

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

Таблица 2. Экспрессия белков на мембране и в составе гранул тромбоцитов
Table 2. Platelet granules surface proteins and its inner proteins.

Тип гранул Granule type	Мембранные белки Surface proteins	Состав гранул Granules' content
α-гранулы α-granules	CD62p, GPIIbIIIa, CD36, CD9, CD31, остеонектин ostonectin	CXCL1 (GRO-α), CXCL4 (PF4), CXCL4L1 (PF4alt), CXCL5 (ENA-78), CXCL7 (PBP), CXCL8 (IL-8), CXCL12 (SDF-1α), CXCL14 (BRAK), CXCL16, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL15, CCL17 (TARC), CCL18 (PARK), IL-1β, IL-1α, EGF, HGF, bFGF, TGFβ, IGF, PDGF, VEGF, ангиостатин, эндостатин, GM-CSF, TSP-1, фактор V, βTG, HRGP, плазминоген, PAI 1, α1-PI, TFPI, vWF, хондроитин-сульфат, фибронектин, витронектин, P-селектин, CD40L, β-дефенсин Angiostatin, endostatin, factor V, plasminogen, chondroitin sulfate, fibronectin, vitronectin, P-selectin, β-defensin
плотные δ-гранулы dense δ-granules	CD63, LAMP2, CD62p	Серотонин, гистамин, АДФ, АТФ Serotonin, histamine, ADP, ATP
лизосомы (λ-гранулы) lysosomes (λ-granules)	LAMP1, LAMP2, CD63	Эндогликозидаза, β-галактозидаза, β-глюкуронидаза Endoglycosidase, β-galactosidase, β-glucuronidase

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

Таблица 3. Сигнальные пути, активируемые в ЭК при воздействии на них компонентов гранул тромбоцитов.

Table 3. Signaling pathways, activated in endothelial cell in response to components of platelet granules.

Фактор гранул тромбоцитов Platelet granule factor	Рецептор на ЭК Endothelial cell receptor	Эффект, оказываемый на ЭК Effect on endothelial cell	Сигнальный путь Signaling pathway
CXCL1 (GRO-α)	CXCR2	Стимулирует ангиогенез (совместно с тромбином), повышает экспрессию ЭК CD31, Ang2, VEGF, KDR, MMP-1, MMP-2, EGF. Angiogenesis stimulation (in combination with thrombin), increases expression of CD31, Ang2, VEGF, KDR, MMP-1, MMP-2, EGF	ERK1/2
CXCL4 (PF4)	CXCR3 (CXCR3A и CXCR3B), LRP (Lipoprotein receptor-related protein), EphA2, GPCR	Индуцирует экспрессию P-selectin, подавляет миграцию ЭК, подавляет ангиогенез, подавляет формирование трубок сосудов, ингибирует	NF-κB P38α MAPK Pras40 , PI3K/Akt $p21^{Cip1/WAF1}$ и cdk2

		пролиферацию ЭК, нарушает действие на ЭК VEGF и других ростовых факторов, ингибирует bFGF- и EGF-индуцированную пролиферацию ЭК Стимулирует экспрессию Е-селектин Induces P-selectin expression, down-regulates endothelial cells migration, down-regulates vessel tube formation, inhibits endothelial cells proliferation, invades VEGF and other growth factor effect on endothelial cell Inhibits bFGF and EGF-inducible proliferation of endothelial cells Stimulates expression of E-selectin	
CXCL4L1 (PF4alt)	CXCR3 (CXCR3A и CXCR3B)	Ангиостатическое действие, подавляет проангиогенной действие CXCL12 на	p38 MAPK

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		лимфатич ЭК, подавляет формирование трубок сосудов, индуцирует хемокинез ЭК. Angiostatic effect, invades proangiogenic effect of CXCL12 on lymphatic endothelium, invades vessel tube formation, induces chemokinesis of endothelial cells	
CXCL5 (ENA-78)	CXCR2	Стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует продукцию ЭК VEGFA. Stimulates proliferation, migration of endothelial cells and vessel tube formation. Stimulates production of VEGFA by endothelial cells	AKT/NF-κB
CXCL7 (PBP)	CXCR1, CXCR2	Данные противоречивы. Способствует повреждению эндотелиальной выстилки	PI3K/AKT/mTOR

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		сосудов, подавляет продукцию NO, eNOS, нарушает адгезию ЭК, увеличивает проницаемость эндотелиальной выстилки сосудов. С другой стороны, проангиогенный фактор, стимулирует ангиогенез; стимулирует дифференцировку предшественников эндотелиальных клеток в ЭК и их ректутинг в структуру сосудистой стенки Conflicting data. Promotes endothelium damage, down-regulates NO production, enOS. Down-regulates endothelial cell adhesion, increases vessel permeability. At the same time, PBP can stimulate angiogenesis by stimulating differentiation of endothelial cell	

		precusors, their recruitment.	
CXCL-8 (IL8)	Syndecan 4 CXCR1, CXCR2	Стимулирует пролиферацию, перестройку цитоскелета и миграцию ЭК, формирование трубок сосудов. Stimulates proliferation and migration of endothelial cells, cytoskeleton reorganization, vessel tube formation.	CXCR1: Coupled to Gi, G, Rho/Rho kinase, Phospholipase D CXCR2: Coupled to Gi, G, ERK 1/2, PI-3-K, Rac/PAK
CXCL12(SDF-1α)	CXCR4	Стимуляция пролиферации и миграции ЭК, формирования трубок сосудов, стимуляция экспрессии ЭК VEGF, bFGF, IL-8, ICAM-1 Stimulates proliferation and migration of endothelial cells, vessel tube formation. Stimulates expression of VEGF, bFGF, IL-8 and ICAM-1 by endothelial cells.	ERK1/2, PI3K, ионные Ca^{2+}-зависимые каналы Ca^{2+}-dependent ion channels
CXCL14 (BRAK)	CXCR4, CXCR7 – корецептор (co-receptor)	Ингибирует миграцию ЭК, связывается с FGF и	

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		предотвращает его связывание со специфическими R на ЭК Inhibits migration of endothelial cells, binds FGF and blocks its specific binding with its receptors on endothelial cells	
CXCL16	CXCR6	Стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК и предшественников ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует жизнеспособность ЭК и препятствует апоптозу ЭК, стимулирует продукцию HIF-1a, CXCL16 Stimulates proliferation and migration of endothelial cells and its precursors, vessel tube formation; stimulates survival of endothelial cells and prevents their apoptosis; stimulates production of HIF-1a, CXCL16	ERK1/2, Akt, p38 pathways and HIF-1α modulation PKA/CREB and PI3K– AKT–GSK3β

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

CCL2 (MCP-1)	CCR2	Стимулирует формирование трубок сосудов, перестройку актинового цитосклета ЭК и комплексов плотных межклеточных контактов, увеличивает проницаемость эндотелиальной выстилки, стимулирует миграцию ЭК Stimulates vessel tube formation, actin cytoskeleton reorganization and tight junction complexes reorganization; increases blood vessels permeability; stimulates migration of endothelial cells.	Endoplasmic reticulum stress marker - Grp78, autophagy marker - Beclin-1, small GTPase RhoA, Rho kinase, PI3K, p42/44ERK1/2
CCL5 (RANTES)	CCR1 and CCR5, and heparan sulfate proteoglycans, SDC1, SDC-4 or CD-44	Стимулирует пролиферацию, миграцию и распластывание ЭК, формирование сосудистой сети (in vivo), стимулирует экспрессию MMP-9, участвует в формировании атеросклеротиче	PKCa путь PKCa pathway

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		ских бляшек, индуцирует эндотелиальную дисфункцию (периваскулярное воспаление) Stimulates proliferation, migration and spreading of endothelial cells. Induces capillary net formation in vivo. Stimulates MMP-9 expression, participates in atherosclerosis. Induces endothelial dysfunction (perivascular inflammation)	
CCL7	CCR1, CCR2, CCR3	Данных не обнаружено No data	Данных не обнаружено No data
βTG		Снижает продукцию PGI_2 в ЭК, не оказывает влияния на продукцию простагландина Decreases production of PGI_2 in endothelial cells, does not effect on prostaglandin production	Данных не обнаружено No data

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

CCL15	CCRI	Стимулирует экспрессию ICAM-1 ЭК Stimulates expression of ICAM-1 in endothelial cells	JAK, PI3K, and AKT
CCL17 (TARC)	CCR4	Контролирует пролиферацию и дифференцировку ЭК, усиление их адгезивности ЭК для лимфоцитов. Controls proliferation and differentiation of endothelial cells, increases their adhesion capability towards lymphocytes	ERK1/2 MAPK
CCL18 (PARK)	CCR8	Стимулирует миграцию ЭК, формирование трубок сосудов Stimulates migration of endothelial cells and their capacity to form vessel tubes	
IL-1β	IL-1R1	Обладает проангиогенным действием, индуцирует экспрессию VEGF ЭК, индуцирует продукцию ЭК bFGF, что	IL-1R1/IL-1RAcP, p38 MAPK, NFκB.

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		способствует эпителиально-мезенхимальной трансформации; усиливает проницаемость сосудов за счет потери ЭК молекул межклеточной адгезии β-catenin and VE-cadherin Has proangiogenic effect, induces VEGF production. Induces bFGF production by endothelial cells that promotes epithelial-mesenchymal transition; increases vessel permeability due to the loss of EC intercellular adhesion molecules	
EGF	EGFR	Стимулирует миграцию ЭК, формирование трубок сосудов Stimulates endothelial cells migration, vessel tube formation	PI3K, MAPK (ERK1/2) and eNOS
HGF	HGFR c-met	Стимулирует пролиферацию и миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует	FAK (focal adhesion kinase), ERK1/2, Rac1 (small GTPase)

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		экспрессию мРНК NRP-1, VEGF, PlGF, TNFa, IL-6, MMP-3, стимулирует экспрессию VEGFR на ЭК, способствует VEGF-опосредованному ангиогенезу Stimulates proliferation and migration of endothelial cells, vessel tube formation; stimulates expression of NRP-1, VEGF, PlGF, TNFa, IL-6, MMP-3, stimulates expression of VEGFR on endothelial cells; stimulates angiogenesis.	
bFGF	bFGFRI, bFGFRII	Ангиогенный фактор, обладает митогенным эффектом в отношении ЭК, увеличивает проницаемость сосудов, стимулирует разрушение межклеточного	ERK-MAPK, PLC-γ/PKC, Ras.

		матрикса матрикса Angiogenic factor with mitogenic effect; increases vessel permeability; stimulates extracellular matrix destruction	
IGF	IGF-1R	Стимулирует миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует продукцию ЭК NO, VEGF, MMP-2, MMP-9 Stimulates endothelial cell migration, vessel formation; stimulates production of NO, VEGF, MMP-2, MMP-9	p-Akt, MAPK, protein kinase C, PI3 , ERK
PDGF	PDGFR	Ангиогенный фактор: стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК, формирование трубок сосудов Angiogenic factor. Stimulates proliferation and migration of endothelial cells,	PDGFR-β/talin1/FAK комплекс (complex)

		vessel tube formation	
TGFβ	ALK1 ALK5	Через рецептор ALK1 стимулирует пролиферацию, межклеточное взаимодействие, взаимодействие с межклеточным матриксом, формирование сосудов. Через рецептор ALK5 ингибирует пролиферацию и миграцию ЭК, вызывает апоптоз ЭК. Стимулирует трансформацию клеток в миофибробласты или мезенхимальные клетки Stimulates proliferation intercellular interaction, interaction with extracellular matrix, blood vessel formation via ALK1; Inhibits proliferation and migration of endothelial cells and causes	TGF signaling: TGFβ активирует Smad-путь - Smad2/3 и не относящиеся к Smad пути - PI3K, MAPK-ПУТИ (ERK, p38, JNK), PKC, c-Abl, EphB2 TGFβ activates Smad-pathway Smad2/3 and not related to Smad-pathway - PI3K, MAPK- ПУТИ (ERK, p38, JNK), PKC, c-Abl, EphB2

		apoptosis via ALK5.	
VEGF	VEGFR1 VEFGR2 Neuropilin-1 (NRP-1)	Ангиогенный фактор: стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК, проницаемость сосудов, стимулирует продукцию ЭК MCP-1; через VEGFR1 контролирует дифференцировку и миграцию ЭК; через рецептор VEGFR2 стимулирует пролиферацию ЭК, защищает ЭК от апоптоза; стимулирует миграционную активность ЭК, стимулирует синтез NO ЭК, стимулирует вазодилатацию, секрецию ЭК vWF; через NRP-1 контролирует миграцию ЭК, стимулирует ангиогенез, стимулирует адгезию ЭК. Angiogenic factor. Stimulates proliferation, migration of endothelial cells.	VEGFR1: активация PLC-γ, синергизм с эффектами от VEGFR2, активация пролиферации, миграции, увеличение жизнеспособности. VEGFR2: phospholipase-Cγ (PLCγ) (ERK1/2 путь) – пролиферация и миграция ЭК, дифференцировка и гомеостаз ЭК; PI3K–AKT–mTOR путь – жизнеспособность ЭК, регуляция вазомоторной активности и барьерной функции эедотелия; PI3K/AKT – ангиогенез, созревание сосудов, метаболизм ЭК; SRC – адгезивность ЭК,

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		Increases endothelium permeability. Stimulates production of MCP-1 by endothelial cells. Controls differentiation and migration of endothelial cells via VEGFR. Stimulates proliferation, survival of endothelial cells via VEGFR2. Stimulates endothelial cells migration and NO production. Controls migration and adhesion via NRP-1.	проницаемость сосудов; small GTPases RHO, CDC42 и RAC1 - морфология клетки и перестройка цитоскелета, регуляция адгезии и миграции; p38 MAPK - ангиогенез, жизнеспособность ЭК, миграция ЭК и проницаемость сосудов; protein kinase C (PKC) и Ras/ Raf/ERK/MAPK пути; NRP-1: PI-3K/Akt , с последующей активацией p53, FoxOs, p21, адгезия через NRP-1: NRP1-ABL (RAD51 protein); индукция MCP-1 происходит при участии activator protein-1 PI3K/Akt (p53, p21, FoxO1 and FoxO3a)

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

			VEGFR1: PLC-γ activation, synergism of effect with VEGFR2. Activation of migration, proliferation, survival. VEGFR2: proliferation, migration, differentiation and homeostasis of endothelial cells. PI3K–AKT–mTOR pathway - endothelial cells survival, vasomotor function regulation. PI3K/AKT - angiogenesis, blood vessel maturation, endothelial cells metabolism. SRC - endothelium adhesion, vessel permeability. small GTPase Rho, CDC42 and Rac1 - cytoskeleton reorganisation, migration and adhesion regulation. p38 MAPK - angiogenesis,

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

			endothelium survival, endothelial cells migration, vessel permeability. NRP1: PI3K/Akt and p53, FoxOs, p21 ativation leads to adhesion. MCP-1 induction occurs with activator protein-1
MMPs		Ангиогенный фактор: деградация межклеточного матрикса, активация ростовых факторов (FGF, HB-EGF, TGF, IGF), стимуляция пролиферации ЭК (за счет диссоциации адгезионных связей), стимуляция миграции ЭК Angiogenic factor. Extracellular matrix degradation; growth factor activation, endothelial cells proliferation and migration.	PAR-1
Ангиостатин	Каталитическая субъединица АТФ-	Антиангиогенный фактор: ингибирует миграцию ЭК,	focal adhesion kinase (FAK)

Angiostatin	синтазы, ангиомотин, интегрин αvβ3 Catalytic subunit of ATP-sintase, angiomotin, integrin αvβ3	ингибирует CXCL8 – индуцированный ангиогенез ,индукция апоптоза ЭК Antiangiogenic effect. Inhibits endothelial cells migration and CXCL8-induced angiogenesis. Induces apoptosis of endothelial cells.	
Эндостатин Endostatin	Гликаны 1- и 4, ламинин и нуклеолин; VEGFR1,VEGFR2/KDR /Flk1, VEGFR3 интегрины α5β1, α3β1, α5β1, αvβ3 αvβ5 Glycan 1- and 4-, laminin, nucleolin; integrins.	Антиангиогенный фактор: ингибирует VEGF- и bFGF-индуцированную миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, ингибирует пролиферацию и миграцию лимфатических ЭК, стимулирует апоптоз ЭК. Antiangiogenic factor. Inhibits VEGF- and bFGF-induced endothelial cells migration, vessel tube formation; inhibits proliferation and migration of lymphatic endothelial cells.	Снижает экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 and Bcl-XL. Эндостатин обладает АТФазной активностью – вовлечен в активацию через Id1, Id3, MAPK/Erk, p38, Src. Блокирует VEGF-индуцированную активацию p38 MAPK и Erk. Downregulated antiapoptotic proteins Bcl-2 and bcl-XL. Endostatin has APTase activity. Blocks VEGF-

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		Stimulates apoptosis.	induced activation of p38 MAPK/Erk.
TSP-1	Syndecan-4, LRP-1, CD36, интегрин (integrin) αvβ3, β1 VEGFR2, CD47	Ингибирует пролиферацию ЭК,стимулирует апотоз ЭК. Через Syndecan-4: регулирует адгезию ЭК. Через TSP1/LRP-1: высвобождение MMPs из матрикса. Через CD36: индукция апоптоза ЭК, модуляция функционирования VEGFR2, ингибиция миграции ЭК и формирования трубок сосудов. Через αvβ3: стимулирует адгезию и хемотаксис ЭК. Через β1-интегрин: ингибирует миграцию Э. Через CD47: антиангиогенный эффект Via TOP 1/LR-1: release of MMP	Syndecan-4: PKCα, Akt, и Wnt CD36: Fyn, JNK, и p38MAPK Интегрины (integrins): Erk1/2

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

		from extracellular matrix. Via CD 36: induction of endothelial cells apoptosis, modulation of VEGFR 2 functioning, inhibition of endothelial cells migration and vessel tube formation. Via avß3: stimulates adhesion and chemotaxis of endothelial cells. Via β1-integrin: inhibits the migration of endothelial cells. Via CD47: antiangiogenic effect	

 10.15789/1563-0625-PAP-3008

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Перевязкина Марина Алексеевна;

лаборант-исследователь

Название учреждения: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

адрес: г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3д, 199034/

телефон: 8(911)835-05-51

e-mail: marinaperev17@mail.ru

Pereviazkina Marina Alekseevna laboratory assistant-researcher; D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation;

St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3, 199034;

8(911)835-05-51

e-mail: marinaperev17@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Степанова О.И., младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Stepanova Olga Igorevna[A], Junior Research Associate, Laboratory of Intercellular Interaction D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Маркова К.Л., младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Markova Ksenia Lvovna[A], Junior Research Associate, Laboratory of Intercellular Interaction D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Сельков Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, зав.отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Selkov Sergey Alekseevich[A], PhD, MD (Medicine), Professor, Honoured Science Worker, Head of Department of Immunology and Intercellular Interactions D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Соколов Д.И., доцент, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Sokolov Dmitriy Igorevich[A,B], PhD, MD (Biology), Professor, Head of Laboratory of Intercellular Interactions D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Head of Laboratory of Molecular Immunology Saint-Petersburg Pasteur Institute

Блок 3. Метаданные статьи

ТРОМБОЦИТЫ И ИХ МИКРОВЕЗИКУЛЫ: ФЕНОТИП, СОСТАВ, ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОТЕЛИЙ

PLATELETS AND PLATELET-DERIVED MICROVESICLES: PHENOTYPE, CONTENT, IMPACT ON ENDOTHELIAL CELLS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ТРОМБОЦИТЫ И ИХ МИКРОВЕЗИКУЛЫ

PLATELETS AND ITS MICROVESICLES

Ключевые слова: тромбоциты, внеклеточные везикулы, микровезикулы, эндотелий, ангиогенез, сигнальные пути.

Keywords: platelets, extracellular vesicles, microvesicles, endothelium, angiogenesis, signalling pathways.

Обзоры.

Количество страниц текста – 14,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

28.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Aatonen M., Gronholm M.,Siljander P.R. Platelet-derived microvesicles: multitalented participants in intercellular communication. Semin Thromb Hemost, 2012, Vol.38, no 1, pp. 102-13		10.1055/s-0031-1300956
2	Abi-Younes S., Sauty A., Mach F., Sukhova G.K., Libby P.,Luster A.D. The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. Circ Res, 2000, Vol.86, no 2, pp.		131-8. 10.1161/01.res.86.2.131
3	Adams T.E., Epa V.C., Garrett T.P.,Ward C.W. Structure and function of the		10.1007/PL00000744

	type 1 insulin-like growth factor receptor. Cell Mol Life Sci, 2000, Vol.57, no 7, pp. 1050-93.		
4	Ager A.,Gordon J.L. Influence of human beta-thromboglobulin on prostaglandin production by pig aortic endothelial cells in culture. Thromb Res, 1981, Vol.24, no 1-2, pp. 95-103.		10.1016/0049-3848(81)90035-9
5	Ahmed T., Ramonett A., Kwak E.A., Kumar S., Flores P.C., Ortiz H.R., Langlais P.R., Hund T.J., Mythreye K.,Lee N.Y. Endothelial tip/stalk cell selection requires BMP9-induced beta(IV)-spectrin expression during sprouting angiogenesis. Mol Biol Cell, 2023, Vol.34, no 7, pp. ar72.		10.1091/mbc.E23-02-0064
6	Alasztics B., Kovacs A.F., Molvarec A., Koller A., Szabo G., Fekete N., Buzas E.I., Pallinger E.,Rigo J., Jr.		10.1016/j.jri.2021.103380

	Platelet-derived extracellular vesicles may contribute to the hypercoagulable state in preeclampsia. J Reprod Immunol, 2021, Vol.148, no, pp. 103380.		
7	Albini A., Brigati C., Ventura A., Lorusso G., Pinter M., Morini M., Mancino A., Sica A.,Noonan D.M. Angiostatin anti-angiogenesis requires IL-12: the innate immune system as a key target. J Transl Med, 2009, Vol.7, no, pp. 5.		10.1186/1479-5876-7-5
8	Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K.,Phillips D.R. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. Circulation, 2002, Vol.106, no 8, pp. 896-9.		10.1161/01.cir.0000028962.04520.01
9	Andre P., Prasad K.S., Denis C.V., He M., Papalia J.M.,		10.1038/nm0302-247

	Hynes R.O., Phillips D.R.,Wagner D.D. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism. Nat Med, 2002, Vol.8, no 3, pp. 247-52.		
10	Antich-Rossello M., Forteza-Genestra M.A., Monjo M.,Ramis J.M. Platelet-Derived Extracellular Vesicles for Regenerative Medicine. Int J Mol Sci, 2021, Vol.22, no 16.		10.3390/ijms22168580
11	Aquino-Dominguez A.S., Romero-Tlalolini M.L.A., Torres-Aguilar H.,Aguilar-Ruiz S.R. Recent Advances in the Discovery and Function of Antimicrobial Molecules in Platelets. Int J Mol Sci, 2021, Vol.22, no 19.		10.3390/ijms221910230
12	Arefieva T.I., Kukhtina N.B., Antonova O.A.,Krasnikova T.L. MCP-		10.1016/j.cyto.2005.06.016

	1-stimulated chemotaxis of monocytic and endothelial cells is dependent on activation of different signaling cascades. Cytokine, 2005, Vol.31, no 6, pp. 439-46.		
13	Assoian R.K., Komoriya A., Meyers C.A., Miller D.M.,Sporn M.B. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. J Biol Chem, 1983, Vol.258, no 11, pp. 7155-60.		10.1016/S0021-9258(18)32345-7
14	Bach L.A. Endothelial cells and the IGF system. J Mol Endocrinol, 2015, Vol.54, no 1, pp. R1-13		10.1530/JME-14-0215
15	Badimon L., Suades R., Fuentes E., Palomo I.,Padro T. Role of Platelet-Derived Microvesicles As Crosstalk Mediators in		10.3389/fphar.2016.00293

	Atherothrombosis and Future Pharmacology Targets: A Link between Inflammation, Atherosclerosis, and Thrombosis. Front Pharmacol, 2016, Vol.7, no, pp. 293		
16	Baj-Krzyworzeka M., Majka M., Pratico D., Ratajczak J., Vilaire G., Kijowski J., Reca R., Janowska-Wieczorek A.,Ratajczak M.Z. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells. Exp Hematol, 2002, Vol.30, no 5, pp. 450-9.		10.1016/s0301-472x(02)00791-9
17	Balaphas A., Meyer J., Perozzo R., Zeisser-Labouebe M., Berndt S., Turzi A., Fontana P., Scapozza L., Gonelle-Gispert C.,Buhler L.H.		10.3390/cells9051311

	Platelet Transforming Growth Factor-beta1 Induces Liver Sinusoidal Endothelial Cells to Secrete Interleukin-6. Cells, 2020, Vol.9, no 5.		
18	Bao H., Chen Y.X., Huang K., Zhuang F., Bao M., Han Y., Chen X.H., Shi Q., Yao Q.P.,Qi Y.X. Platelet-derived microparticles promote endothelial cell proliferation in hypertension via miR-142-3p. FASEB J, 2018, Vol.32, no 7, pp. 3912-3923.		10.1096/fj.201701073R
19	Barale C., Frascaroli C., Senkeev R., Cavalot F.,Russo I. Simvastatin Effects on Inflammation and Platelet Activation Markers in Hypercholesterolemia. Biomed Res Int, 2018, Vol.2018, no, pp. 6508709.		10.1155/2018/6508709
20	Becker R.C., Sexton T.,Smyth S.S. Translational		10.1161/CIRCRESAHA.117.310939

	Implications of Platelets as Vascular First Responders. Circ Res, 2018, Vol.122, no 3, pp. 506-522.		
21	Behzadian M.A., Wang X.L., Windsor L.J., Ghaly N.,Caldwell R.B. TGF-beta increases retinal endothelial cell permeability by increasing MMP-9: possible role of glial cells in endothelial barrier function. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, Vol.42, no 3, pp. 853-9.		-
22	Bendas G.,Schlesinger M. The GPIb-IX complex on platelets: insight into its novel physiological functions affecting immune surveillance, hepatic thrombopoietin generation, platelet clearance and its relevance for cancer development and metastasis.		10.1186/s40164-022-00273-2

	Exp Hematol Oncol, 2022, Vol.11, no 1, pp. 19.		
23	Bikfalvi A. Platelet factor 4: an inhibitor of angiogenesis. Semin Thromb Hemost, 2004, Vol.30, no 3, pp. 379-85.		10.1055/s-2004-831051
24	Blair P., Rex S., Vitseva O., Beaulieu L., Tanriverdi K., Chakrabarti S., Hayashi C., Genco C.A., Iafrati M.,Freedman J.E. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. Circ Res, 2009, Vol.104, no 3, pp. 346-54.		10.1161/CIRCRESAHA.108.185785
25	Blakytny R., Ludlow A., Martin G.E., Ireland G., Lund L.R., Ferguson M.W.,Brunner G. Latent TGF-beta1 activation by platelets. J Cell Physiol,		10.1002/jcp.10454

	2004, Vol.199, no 1, pp. 67-76.		
26	Blann A.D., Nadar S.K.,Lip G.Y. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. Eur Heart J, 2003, Vol.24, no 24, pp. 2166-79.		10.1016/j.ehj.2003.08.021
27	Boehlen F.,Clemetson K.J. Platelet chemokines and their receptors: what is their relevance to platelet storage and transfusion practice? Transfus Med, 2001, Vol.11, no 6, pp. 403-17.		10.1046/j.1365-3148.2001.00340.x
28	Borst O., Munzer P., Gatidis S., Schmidt E.M., Schonberger T., Schmid E., Towhid S.T., Stellos K., Seizer P., May A.E., Lang F.,Gawaz M. The inflammatory chemokine CXC motif ligand 16 triggers platelet activation and adhesion via CXC motif receptor 6-dependent		10.1161/CIRCRESAHA.112.276444

	phosphatidylinositide 3-kinase/Akt signaling. Circ Res, 2012, Vol.111, no 10, pp. 1297-307.		
29	Brambilla M., Talmon M., Canzano P., Fresu L.G., Brunelleschi S., Tremoli E.,Camera M. Different Contribution of Monocyte- and Platelet-Derived Microvesicles to Endothelial Behavior. Int J Mol Sci, 2022, Vol.23, no 9.		10.3390/ijms23094811
30	Brat D.J., Bellail A.C.,Van Meir E.G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. Neuro Oncol, 2005, Vol.7, no 2, pp. 122-33.		10.1215/S1152851704001061
31	Brill A., Dashevsky O., Rivo J., Gozal Y.,Varon D. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic		10.1016/j.cardiores.2005.04.007

	revascularization. Cardiovasc Res, 2005, Vol.67, no 1, pp. 30-8.		
32	Brill A., Elinav H.,Varon D. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. Cardiovasc Res, 2004, Vol.63, no 2, pp. 226-35.		10.1016/j.cardiores.2004.04.012
33	Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K.,Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. Blood Rev, 2011, Vol.25, no 4, pp. 155-67.		10.1016/j.blre.2011.03.002
34	Brown G.T.,McIntyre T.M. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: kinase cascades stimulate platelet shedding of proinflammatory IL-1beta-rich microparticles. J Immunol, 2011, Vol.186, no 9, pp. 5489-96.		10.4049/jimmunol.1001623

35	Burger D., Schock S., Thompson C.S., Montezano A.C., Hakim A.M.,Touyz R.M. Microparticles: biomarkers and beyond. Clin Sci (Lond), 2013, Vol.124, no 7, pp. 423-41.		10.1042/CS20120309
36	Cai S., Yang Q., Cao Y., Li Y., Liu J., Wang J., Zhang X., Liu L., Li X.,Zhang Y. PF4 antagonizes retinal neovascularization via inhibiting PRAS40 phosphorylation in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, Vol.1866, no 3, pp. 165604.		10.1016/j.bbadis.2019.165604
37	Cao R., Eriksson A., Kubo H., Alitalo K., Cao Y.,Thyberg J. Comparative evaluation of FGF-2-, VEGF-A-, and VEGF-C-induced angiogenesis, lymphangiogenesis, vascular fenestrations, and		10.1161/01.RES.0000118600.91698.BB

	permeability. Circ Res, 2004, Vol.94, no 5, pp. 664-70.		
38	Caunt M., Hu L., Tang T., Brooks P.C., Ibrahim S.,Karpatkin S. Growth-regulated oncogene is pivotal in thrombin-induced angiogenesis. Cancer Res, 2006, Vol.66, no 8, pp. 4125-32.		10.1158/0008-5472.CAN-05-2570
39	Chakrabarti S., Rizvi M., Morin K., Garg R.,Freedman J.E. The role of CD40L and VEGF in the modulation of angiogenesis and inflammation. Vascul Pharmacol, 2010, Vol.53, no 3-4, pp. 130-7.		10.1016/j.vph.2010.05.003
40	Chatterjee M.,Gawaz M. Platelet-derived CXCL12 (SDF-1alpha): basic mechanisms and clinical implications. J Thromb Haemost, 2013, Vol.11, no 11, pp. 1954-67.		10.1111/jth.12404

41	Chatterjee M., Rath D.,Gawaz M. Role of chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 for platelet function. Biochem Soc Trans, 2015, Vol.43, no 4, pp. 720-6.		10.1042/BST20150113
42	Chavakis E.,Dimmeler S. Regulation of endothelial cell survival and apoptosis during angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, Vol.22, no 6, pp. 887-93.		10.1161/01.atv.0000017728.55907.a9
43	Chen C., Xu Z.-Q., Zong Y.-P., Ou B.-C., Shen X.-H., Feng H., Zheng M.-H., Zhao J.-K.,Lu A.-G. CXCL5 induces tumor angiogenesis via enhancing the expression of FOXD1 mediated by the AKT/NF-κB pathway in colorectal cancer. Cell Death & Disease, 2019, Vol.10, no 3.		10.1038/s41419-019-1431-6

44	Chen C.C.,Manning A.M. TGF-beta 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. Cytokine, 1996, Vol.8, no 1, pp. 58-65.		10.1006/cyto.1995.0008
45	Chen Y., Shen J., Nilsson A.H., Goncalves I., Edsfeldt A., Engstrom G., Zaigham S., Melander O., Orho-Melander M., Rauch U., Venuraju S.M., Lahiri A., Liang C.,Nilsson J. Circulating Hepatocyte Growth Factor Reflects Activation of Vascular Repair in Response to Stress. JACC Basic Transl Sci, 2022, Vol.7, no 8, pp. 747-762.		10.1016/j.jacbts.2022.03.013
46	Chiva-Blanch G., Laake K., Myhre P., Bratseth V., Arnesen H., Solheim S., Badimon L.,Seljeflot I. Platelet-, monocyte-derived and tissue factor-carrying		10.1371/journal.pone.0172558

	circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity. PLoS One, 2017, Vol.12, no 2, pp. e0172558.		
47	Cicmil M., Thomas J.M., Leduc M., Bon C.,Gibbins J.M. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 signaling inhibits the activation of human platelets. Blood, 2002, Vol.99, no 1, pp. 137-44.		10.1182/blood.v99.1.137
48	Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S., Wick T.M., Konkle B.A., Schwartz B.S., Barnathan E.S., McCrae K.R., Hug B.A., Schmidt A.M.,Stern D.M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood, 1998, Vol.91, no 10, pp. 3527-61.		10.1182/blood.V91.10.3527

49	Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., McDonald B., Goodarzi Z., Kelly M.M., Patel K.D., Chakrabarti S., McAvoy E., Sinclair G.D., Keys E.M., Allen-Vercoe E., Devinney R., Doig C.J., Green F.H.,Kubes P. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. Nat Med, 2007, Vol.13, no 4, pp. 463-9.		10.1038/nm1565
50	Clemetson K.J., Clemetson J.M., Proudfoot A.E., Power C.A., Baggiolini M.,Wells T.N. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4, and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. Blood, 2000, Vol.96, no 13, pp. 4046-54.		10.1182/blood.V96.13.4046
51	Coenen D.M., Mastenbroek T.G.,Cosemans J. Platelet interaction with activated endothelium: mechanistic insights from microfluidics.		10.1182/blood-2017-04-780825

	Blood, 2017, Vol.130, no 26, pp. 2819-2828.		
52	Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Lafarge S., Chavarin P., Cogne M., Richard Y.,Garraud O. Human platelets can activate peripheral blood B cells and increase production of immunoglobulins. Exp Hematol, 2007, Vol.35, no 9, pp. 1376-87.		10.1016/j.exphem.2007.05.021
53	Colotti G., Failla C.M., Lacal P.M., Ungarelli M., Ruffini F., Di Micco P., Orecchia A.,Morea V. Neuropilin-1 is required for endothelial cell adhesion to soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. FEBS J, 2022, Vol.289, no 1, pp. 183-198.		10.1111/febs.16119
54	Cui Z., Wu H., Xiao Y., Xu T., Jia J., Lin H., Lin R., Chen K., Lin Y., Li K., Wu X., Li C.,Yu B. Endothelial		10.1038/s41413-022-00229-6

	PDGF-BB/PDGFR-beta signaling promotes osteoarthritis by enhancing angiogenesis-dependent abnormal subchondral bone formation. Bone Res, 2022, Vol.10, no 1, pp. 58.		
55	da Costa Martins P., Garcia-Vallejo J.J., van Thienen J.V., Fernandez-Borja M., van Gils J.M., Beckers C., Horrevoets A.J., Hordijk P.L.,Zwaginga J.J. P-selectin glycoprotein ligand-1 is expressed on endothelial cells and mediates monocyte adhesion to activated endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, Vol.27, no 5, pp. 1023-9.		10.1161/ATVBAHA.107.140442
56	Dawson D.W., Pearce S.F., Zhong R., Silverstein R.L., Frazier W.A.,Bouck N.P. CD36 mediates the In vitro inhibitory effects of thrombospondin-1 on endothelial cells. J Cell Biol,		10.1083/jcb.138.3.707

	1997, Vol.138, no 3, pp. 707-17.		
57	De Marco L., Mazzucato M., Masotti A., Fenton J.W., 2nd,Ruggeri Z.M. Function of glycoprotein Ib alpha in platelet activation induced by alpha-thrombin. J Biol Chem, 1991, Vol.266, no 35, pp. 23776-83.		10.1016/S0021-9258(18)54350-7
58	Del Conde I., Cruz M.A., Zhang H., Lopez J.A.,Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. J Exp Med, 2005, Vol.201, no 6, pp. 871-9.		10.1084/jem.20041497
59	Derler R., Gesslbauer B., Weber C., Strutzmann E., Miller I.,Kungl A. Glycosaminoglycan-Mediated Downstream Signaling of CXCL8 Binding to Endothelial		10.3390/ijms18122605

	Cells. Int J Mol Sci, 2017, Vol.18, no 12.		
60	Ding S., Merkulova-Rainon T., Han Z.C.,Tobelem G. HGF receptor up-regulation contributes to the angiogenic phenotype of human endothelial cells and promotes angiogenesis in vitro. Blood, 2003, Vol.101, no 12, pp. 4816-22.		10.1182/blood-2002-06-1731
61	Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M., Herr N., Carbo C., Brill A., Cifuni S.M., Mauler M., Cicko S., Bader M., Idzko M., Bode C.,Wagner D.D. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. Blood, 2013, Vol.121, no 6, pp. 1008-15.		10.1182/blood-2012-06-437392
62	Dwyer J., Hebda J.K., Le Guelte A., Galan-Moya E.M., Smith S.S., Azzi S., Bidere N.,Gavard J.		10.1371/journal.pone.0045562

	Glioblastoma cell-secreted interleukin-8 induces brain endothelial cell permeability via CXCR2. PLoS One, 2012, Vol.7, no 9, pp. e45562.		
63	Edelstein L.C. The role of platelet microvesicles in intercellular communication. Platelets, 2017, Vol.28, no 3, pp. 222-227.		10.1080/09537104.2016.1257114
64	El-Gamal H., Parray A.S., Mir F.A., Shuaib A.,Agouni A. Circulating microparticles as biomarkers of stroke: A focus on the value of endothelial- and platelet-derived microparticles. J Cell Physiol, 2019, Vol.234, no 10, pp. 16739-16754.		10.1002/jcp.28499
65	Eustes A.S.,Dayal S. The Role of Platelet-Derived Extracellular Vesicles in Immune-Mediated		10.3390/ijms23147837

	Thrombosis. Int J Mol Sci, 2022, Vol.23, no 14.		
66	Fahey E.,Doyle S.L. IL-1 Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis. Front Immunol, 2019, Vol.10, no, pp. 1426.		10.3389/fimmu.2019.01426
67	Faille D., El-Assaad F., Mitchell A.J., Alessi M.C., Chimini G., Fusai T., Grau G.E.,Combes V. Endocytosis and intracellular processing of platelet microparticles by brain endothelial cells. J Cell Mol Med, 2012, Vol.16, no 8, pp. 1731-8.		10.1111/j.1582-4934.2011.01434.x
68	Falati S., Patil S., Gross P.L., Stapleton M., Merrill-Skoloff G., Barrett N.E., Pixton K.L., Weiler H., Cooley B., Newman D.K., Newman P.J., Furie B.C., Furie B.,Gibbins J.M. Platelet PECAM-1 inhibits		10.1182/blood-2005-04-1512

	thrombus formation in vivo. Blood, 2006, Vol.107, no 2, pp. 535-41.		
69	Feng Y.F., Yuan F., Guo H.,Wu W.Z. TGF-beta1 enhances SDF-1-induced migration and tube formation of choroid-retinal endothelial cells by up-regulating CXCR4 and CXCR7 expression. Mol Cell Biochem, 2014, Vol.397, no 1-2, pp. 131-8.		10.1007/s11010-014-2180-6
70	Ferreira P.M., Bozbas E., Tannetta S.D., Alroqaiba N., Zhou R., Crawley J.T.B., Gibbins J.M., Jones C.I., Ahnstrom J.,Yaqoob P. Mode of induction of platelet-derived extracellular vesicles is a critical determinant of their phenotype and function. Sci Rep, 2020, Vol.10, no 1, pp. 18061.		10.1038/s41598-020-73005-3

71	Filippelli A., Del Gaudio C., Simonis V., Ciccone V., Spini A.,Donnini S. Scoping Review on Platelets and Tumor Angiogenesis: Do We Need More Evidence or Better Analysis? Int J Mol Sci, 2022, Vol.23, no 21.		10.3390/ijms232113401
72	Frenette P.S., Denis C.V., Weiss L., Jurk K., Subbarao S., Kehrel B., Hartwig J.H., Vestweber D.,Wagner D.D. P-Selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet-endothelial interactions in vivo. J Exp Med, 2000, Vol.191, no 8, pp. 1413-22.		10.1084/jem.191.8.1413
73	Gachet C. Identification, characterization, and inhibition of the platelet ADP receptors. Int J Hematol, 2001, Vol.74, no 4, pp. 375-81.		10.1007/BF02982079

74	Garcia B.A., Smalley D.M., Cho H., Shabanowitz J., Ley K.,Hunt D.F. The platelet microparticle proteome. J Proteome Res, 2005, Vol.4, no 5, pp. 1516-21.		10.1021/pr0500760
75	Gentilini G., Kirschbaum N.E., Augustine J.A., Aster R.H.,Visentin G.P. Inhibition of human umbilical vein endothelial cell proliferation by the CXC chemokine, platelet factor 4 (PF4), is associated with impaired downregulation of p21(Cip1/WAF1). Blood, 1999, Vol.93, no 1, pp. 25-33.		10.1182/blood.V93.1.25
76	Gidlof O., van der Brug M., Ohman J., Gilje P., Olde B., Wahlestedt C.,Erlinge D. Platelets activated during myocardial infarction release functional miRNA, which can be taken up by endothelial cells and		10.1182/blood-2012-10-461798

	regulate ICAM1 expression. Blood, 2013, Vol.121, no 19, pp. 3908-17, S1-26.		
77	Grotendorst G.R., Soma Y., Takehara K.,Charette M. EGF and TGF-alpha are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissue regeneration. J Cell Physiol, 1989, Vol.139, no 3, pp. 617-23.		10.1002/jcp.1041390323
78	Guo J., Feng C., Zhang B., Zhang S., Shen X., Zhu J.,Zhao X.X. Extraction and identification of platelet-derived microparticles. Mol Med Rep, 2019, Vol.20, no 3, pp. 2916-2921.		10.3892/mmr.2019.10484
79	Gupta S.K., Lysko P.G., Pillarisetti K., Ohlstein E.,Stadel J.M. Chemokine receptors in human endothelial cells. Functional expression of CXCR4 and		10.1074/jbc.273.7.4282

	its transcriptional regulation by inflammatory cytokines. J Biol Chem, 1998, Vol.273, no 7, pp. 4282-7.		
80	Gupta S.K.,Singh J.P. Inhibition of endothelial cell proliferation by platelet factor-4 involves a unique action on S phase progression. J Cell Biol, 1994, Vol.127, no 4, pp. 1121-7.		10.1083/jcb.127.4.1121
81	Hang T.C., Tedford N.C., Reddy R.J., Rimchala T., Wells A., White F.M., Kamm R.D.,Lauffenburger D.A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet (PF-4) factor 4 inputs modulate human microvascular endothelial signaling in a three-dimensional matrix migration context. Mol Cell Proteomics, 2013, Vol.12, no 12, pp. 3704-18.		10.1074/mcp.M113.030528

82	Hara T.,Tanegashima K. CXCL14 antagonizes the CXCL12-CXCR4 signaling axis. Biomol Concepts, 2014, Vol.5, no 2, pp. 167-73.		10.1515/bmc-2014-0007
83	Haywood N.J., Luk C., Bridge K.I., Drozd M., Makava N., Skromna A., Maccannell A., Ozber C.H., Warmke N., Wilkinson C.G., Watt N.T., Koch-Paszkowski J., Teh I., Boyle J.H., Smart S., Schneider J.E., Yuldasheva N.Y., Roberts L.D., Beech D.J., Sukumar P., Wheatcroft S.B., Cubbon R.M.,Kearney M.T. Endothelial IGF-1 receptor mediates crosstalk with the gut wall to regulate microbiota in obesity. EMBO Rep, 2021, Vol.22, no 5, pp. e50767.		10.15252/embr.202050767
84	Henn V., Steinbach S., Buchner K., Presek P.,Kroczek R.A. The		10.1182/blood.v98.4.1047

	inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. Blood, 2001, Vol.98, no 4, pp. 1047-54.		
85	Hope W., Martin T.J., Chesterman C.N.,Morgan F.J. Human beta-thromboglobulin inhibits PGI2 production and binds to a specific site in bovine aortic endothelial cells. Nature, 1979, Vol.282, no 5735, pp. 210-2.		10.1038/282210a0
86	Hristov M., Zernecke A., Bidzhekov K., Liehn E.A., Shagdarsuren E., Ludwig A.,Weber C. Importance of CXC chemokine receptor 2 in the homing of human peripheral blood endothelial progenitor cells to sites of arterial injury. Circ Res,		10.1161/01.RES.0000259043.42571.68

	2007, Vol.100, no 4, pp. 590-7.		
87	Hu C.,Jiang X. Role of NRP-1 in VEGF-VEGFR2-Independent Tumorigenesis. Target Oncol, 2016, Vol.11, no 4, pp. 501-5.		10.1007/s11523-016-0422-0
88	Huang J., Li X., Shi X., Zhu M., Wang J., Huang S., Huang X., Wang H., Li L., Deng H., Zhou Y., Mao J., Long Z., Ma Z., Ye W., Pan J., Xi X.,Jin J. Platelet integrin alphaIIbbeta3: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. J Hematol Oncol, 2019, Vol.12, no 1, pp. 26.		10.1186/s13045-019-0709-6
89	Hueso L., Marques P., Morant B., Gonzalez-Navarro H., Ortega J., Real J.T., Sanz M.J.,Piqueras L. CCL17 and CCL22 chemokines are upregulated in human obesity and play a		10.3389/fendo.2023.1154158

	role in vascular dysfunction. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, Vol.14, no, pp. 1154158.		
90	Islam S.A., Ling M.F., Leung J., Shreffler W.G.,Luster A.D. Identification of human CCR8 as a CCL18 receptor. J Exp Med, 2013, Vol.210, no 10, pp. 1889-98.		10.1084/jem.20130240
91	Isozaki T., Arbab A.S., Haas C.S., Amin M.A., Arendt M.D., Koch A.E.,Ruth J.H. Evidence that CXCL16 is a potent mediator of angiogenesis and is involved in endothelial progenitor cell chemotaxis : studies in mice with K/BxN serum-induced arthritis. Arthritis Rheum, 2013, Vol.65, no 7, pp. 1736-46.		10.1002/art.37981
92	Israels S.J.,McMillan-Ward E.M. CD63 modulates spreading and tyrosine		10.1160/TH04-08-0503

	phosphorylation of platelets on immobilized fibrinogen. Thromb Haemost, 2005, Vol.93, no 2, pp. 311-8.		
93	Italiano J.E., Jr., Lecine P., Shivdasani R.A.,Hartwig J.H. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. J Cell Biol, 1999, Vol.147, no 6, pp. 1299-312.		10.1083/jcb.147.6.1299
94	Italiano J.E., Jr., Richardson J.L., Patel-Hett S., Battinelli E., Zaslavsky A., Short S., Ryeom S., Folkman J.,Klement G.L. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. Blood, 2008, Vol.111, no 3, pp. 1227-33.		10.1182/blood-2007-09-113837

95	Janowska-Wieczorek A., Wysoczynski M., Kijowski J., Marquez-Curtis L., Machalinski B., Ratajczak J.,Ratajczak M.Z. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. Int J Cancer, 2005, Vol.113, no 5, pp. 752-60.		10.1002/ijc.20657
96	Jiang S., Ai Y., Ni L., Wu L., Huang X.,Chen S. Platelet-derived TGF-beta1 is related to portal vein thrombosis in cirrhosis by promoting hypercoagulability and endothelial dysfunction. Front Cardiovasc Med, 2022, Vol.9, no, pp. 938397.		10.3389/fcvm.2022.938397
97	Jiang Y., Zhou X., Hu R.,Dai A. TGF-beta1-induced SMAD2/3/4 activation promotes RELM-beta transcription to modulate the endothelium-mesenchymal transition in		10.1016/j.biocel.2018.08.005

	human endothelial cells. Int J Biochem Cell Biol, 2018, Vol.105, no, pp. 52-60.		
98	Jiang Z., Zhang S., Wang H., Hu C., Li L., Zheng X., Mu Y., Wang F., Mou Y., Liu M.,Jin W. Protocadherin-1 serves as a prognostic biomarker and promotes pancreatic cancer progression by suppressing CD8(+) T cell infiltration through CCL5-CCR5 axis. Am J Cancer Res, 2023, Vol.13, no 11, pp. 5197-5217.		-
99	Jin P., Pan Q., Lin Y., Dong Y., Zhu J., Liu T., Zhu W.,Cheng B. Platelets Facilitate Wound Healing by Mitochondrial Transfer and Reducing Oxidative Stress in Endothelial Cells. Oxid Med Cell Longev, 2023, Vol.2023, no, pp. 2345279.		10.1155/2023/2345279

100	Jouan V., Canron X., Alemany M., Caen J.P., Quentin G., Plouet J.,Bikfalvi A. Inhibition of in vitro angiogenesis by platelet factor-4-derived peptides and mechanism of action. Blood, 1999, Vol.94, no 3, pp. 984-93.		10.1182/blood.V94.3.984.415k31_984_993
101	Joyce N.C., Joyce S.J., Powell S.M.,Meklir B. EGF and PGE2: effects on corneal endothelial cell migration and monolayer spreading during wound repair in vitro. Curr Eye Res, 1995, Vol.14, no 7, pp. 601-9.		10.3109/02713689508998408
102	Kahn M.L., Nakanishi-Matsui M., Shapiro M.J., Ishihara H.,Coughlin S.R. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. J Clin Invest,		10.1172/JCI6042

	1999, Vol.103, no 6, pp. 879-87.		
103	Kandler B., Fischer M.B., Watzek G.,Gruber R. Platelet-released supernatant increases matrix metalloproteinase-2 production, migration, proliferation, and tube formation of human umbilical vascular endothelial cells. J Periodontol, 2004, Vol.75, no 9, pp. 1255-61.		10.1902/jop.2004.75.9.1255
104	Keeley E.C., Mehrad B.,Strieter R.M. CXC chemokines in cancer angiogenesis and metastases. Adv Cancer Res, 2010, Vol.106, no, pp. 91-111.		10.1016/S0065-230X(10)06003-3
105	Kim H.K., Song K.S., Chung J.H., Lee K.R.,Lee S.N. Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro.		10.1046/j.1365-2141.2003.04773.x

	Br J Haematol, 2004, Vol.124, no 3, pp. 376-84.		
106	Kraemer B.F., Campbell R.A., Schwertz H., Cody M.J., Franks Z., Tolley N.D., Kahr W.H., Lindemann S., Seizer P., Yost C.C., Zimmerman G.A.,Weyrich A.S. Novel anti-bacterial activities of beta-defensin 1 in human platelets: suppression of pathogen growth and signaling of neutrophil extracellular trap formation. PLoS Pathog, 2011, Vol.7, no 11, pp. e1002355.		10.1371/journal.ppat.1002355
107	Kuhlmann C.R., Schaefer C.A., Reinhold L., Tillmanns H.,Erdogan A. Signalling mechanisms of SDF-induced endothelial cell proliferation and migration. Biochem Biophys Res Commun,		10.1016/j.bbrc.2005.08.006

	2005, Vol.335, no 4, pp. 1107-14.		
108	Laffont B., Corduan A., Rousseau M., Duchez A.C., Lee C.H., Boilard E.,Provost P. Platelet microparticles reprogram macrophage gene expression and function. Thromb Haemost, 2016, Vol.115, no 2, pp. 311-23.		10.1160/TH15-05-0389
109	Langmann T. Cytokine signaling as key regulator of pathological angiogenesis in the eye. EBioMedicine, 2021, Vol.73, no, pp. 103662.		10.1016/j.ebiom.2021.103662
110	Larsen E., Celi A., Gilbert G.E., Furie B.C., Erban J.K., Bonfanti R., Wagner D.D.,Furie B. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. Cell, 1989, Vol.59, no 2, pp. 305-12.		10.1016/0092-8674(89)90292-4

111	Lazar S.,Goldfinger L.E. Platelets and extracellular vesicles and their cross talk with cancer. Blood, 2021, Vol.137, no 23, pp. 3192-3200.		10.1182/blood.2019004119
112	Lebrin F., Goumans M.J., Jonker L., Carvalho R.L., Valdimarsdottir G., Thorikay M., Mummery C., Arthur H.M.,ten Dijke P. Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF-beta/ALK1 signal transduction. EMBO J, 2004, Vol.23, no 20, pp. 4018-28.		10.1038/sj.emboj.7600386
113	Leksa V., Godar S., Schiller H.B., Fuertbauer E., Muhammad A., Slezakova K., Horejsi V., Steinlein P., Weidle U.H., Binder B.R.,Stockinger H. TGF-beta-induced apoptosis in endothelial cells mediated by M6P/IGFII-R and mini-plasminogen. J Cell Sci,		10.1242/jcs.02587

	2005, Vol.118, no Pt 19, pp. 4577-86.		
114	Lester E.A.,Babensee J.E. Proinflammatory phenotype of endothelial cells after coculture with biomaterial-treated blood cells. J Biomed Mater Res A, 2003, Vol.64, no 3, pp. 397-410.		10.1002/jbm.a.10378
115	Lian L., Wang Y., Draznin J., Eslin D., Bennett J.S., Poncz M., Wu D.,Abrams C.S. The relative role of PLCbeta and PI3Kgamma in platelet activation. Blood, 2005, Vol.106, no 1, pp.		110-7. 10.1182/blood-2004-05-2005
116	Lin L., Chen Y.S., Yao Y.D., Chen J.Q., Chen J.N., Huang S.Y., Zeng Y.J., Yao H.R., Zeng S.H., Fu Y.S.,Song E.W. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes angiogenesis in breast cancer. Oncotarget, 2015, Vol.6, no 33, pp. 34758-73.		10.18632/oncotarget.5325

117	Lin S., Zhang Q., Shao X., Zhang T., Xue C., Shi S., Zhao D.,Lin Y. IGF-1 promotes angiogenesis in endothelial cells/adipose-derived stem cells co-culture system with activation of PI3K/Akt signal pathway. Cell Prolif, 2017, Vol.50, no 6.		10.1111/cpr.12390
118	Lindemann S.,Gawaz M. The active platelet: translation and protein synthesis in an anucleate cell. Semin Thromb Hemost, 2007, Vol.33, no 2, pp. 144-50.		10.1055/s-2007-969027
119	Liu J., Liang X., Li M., Lin F., Ma X., Xin Y., Meng Q., Zhuang R., Zhang Q., Han W., Gao L., He Z., Zhou X.,Liu Z. Intramyocardial injected human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (HucMSCs) contribute to the recovery of cardiac function and the		10.1186/s13287-022-02914-z

	migration of CD4(+) T cells into the infarcted heart via CCL5/CCR5 signaling. Stem Cell Res Ther, 2022, Vol.13, no 1, pp. 247.		
120	Lopez K., Lai S.W.T., Lopez Gonzalez E.J., Davila R.G.,Shuck S.C. Extracellular vesicles: A dive into their role in the tumor microenvironment and cancer progression. Front Cell Dev Biol, 2023, Vol.11, no, pp. 1154576.		10.3389/fcell.2023.1154576
121	Lovren F.,Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. Clin Chem, 2013, Vol.59, no 8, pp. 1166-74.		10.1373/clinchem.2012.199711
122	Lu J., Lu Z., Reinach P., Zhang J., Dai W., Lu L.,Xu M. TGF-beta2 inhibits AKT activation and FGF-2-induced corneal endothelial		10.1016/j.yexcr.2006.08.004

	cell proliferation. Exp Cell Res, 2006, Vol.312, no 18, pp. 3631-40.		
123	Lupancu T.J., Eivazitork M., Hamilton J.A., Achuthan A.A.,Lee K.M. CCL17/TARC in autoimmunity and inflammation-not just a T-cell chemokine. Immunol Cell Biol, 2023, Vol.101, no 7, pp. 600-609.		10.1111/imcb.12644
124	Lv Y., Tan J., Miao Y.,Zhang Q. The role of microvesicles and its active molecules in regulating cellular biology. J Cell Mol Med, 2019, Vol.23, no 12, pp. 7894-7904.		10.1111/jcmm.14667
125	Machlus K.R.,Italiano J.E., Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. J Cell Biol, 2013, Vol.201, no 6, pp. 785-96.		10.1083/jcb.201304054

126	Maillard L., Saito N., Hlawaty H., Friand V., Suffee N., Chmilewsky F., Haddad O., Laguillier C., Guyot E., Ueyama T., Oudar O., Sutton A.,Charnaux N. RANTES/CCL5 mediated-biological effects depend on the syndecan-4/PKCalpha signaling pathway. Biol Open, 2014, Vol.3, no 10, pp. 995-1004.		10.1242/bio.20148227
127	Manne B.K., Xiang S.C.,Rondina M.T. Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases. Platelets, 2017, Vol.28, no 2, pp. 155-164.		10.1080/09537104.2016.1240766
128	Marcondes S., Lafay M., Brohard-Bohn B., de Nucci G.,Rendu F. Platelets induce human umbilical vein endothelial cell proliferation through P-selectin. Life Sci, 2000, Vol.66, no 19, pp. 1817-26.		10.1016/s0024-3205(00)00505-1

129	Maring J.A., van Meeteren L.A., Goumans M.J.,Ten Dijke P. Interrogating TGF-beta Function and Regulation in Endothelial Cells. Methods Mol Biol, 2016, Vol.1344, no, pp. 193-203.		10.1007/978-1-4939-2966-5_11
130	Mas-Bargues C.,Alique M. Extracellular Vesicles as "Very Important Particles" (VIPs) in Aging. Int J Mol Sci, 2023, Vol.24, no 4.		10.3390/ijms24044250
131	Mause S.F., Ritzel E., Liehn E.A., Hristov M., Bidzhekov K., Muller-Newen G., Soehnlein O.,Weber C. Platelet microparticles enhance the vasoregenerative potential of angiogenic early outgrowth cells after vascular injury. Circulation, 2010, Vol.122, no 5, pp. 495-506.		10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909473

132	May A.E., Kalsch T., Massberg S., Herouy Y., Schmidt R.,Gawaz M. Engagement of glycoprotein IIb/IIIa (alpha(IIb)beta3) on platelets upregulates CD40L and triggers CD40L-dependent matrix degradation by endothelial cells. Circulation, 2002, Vol.106, no 16, pp. 2111-7.		10.1161/01.cir.0000033597.45947.0f
133	Mehta V.B.,Besner G.E. HB-EGF promotes angiogenesis in endothelial cells via PI3-kinase and MAPK signaling pathways. Growth Factors, 2007, Vol.25, no 4, pp. 253-63.		10.1080/08977190701773070
134	Melincovici C.S., Bosca A.B., Susman S., Marginean M., Mihu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L.,Mihu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J		- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173249/

	Morphol Embryol, 2018, Vol.59, no 2, pp. 455-467		
135	Melter M., Reinders M.E., Sho M., Pal S., Geehan C., Denton M.D., Mukhopadhyay D.,Briscoe D.M. Ligation of CD40 induces the expression of vascular endothelial growth factor by endothelial cells and monocytes and promotes angiogenesis in vivo. Blood, 2000, Vol.96, no 12, pp. 3801-8.		10.1182/blood.V96.12.3801
136	Merten M.,Thiagarajan P. P-selectin expression on platelets determines size and stability of platelet aggregates. Circulation, 2000, Vol.102, no 16, pp. 1931-6.		10.1161/01.cir.102.16.1931
137	Mikolajczyk T.P., Nosalski R., Szczepaniak P., Budzyn K., Osmenda G., Skiba D., Sagan A., Wu J., Vinh A.,		10.1096/fj.201500088R

	Marvar P.J., Guzik B., Podolec J., Drummond G., Lob H.E., Harrison D.G.,Guzik T.J. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. FASEB J, 2016, Vol.30, no 5, pp. 1987-99.		
138	Miyake M., Goodison S., Urquidi V., Gomes Giacoia E.,Rosser C.J. Expression of CXCL1 in human endothelial cells induces angiogenesis through the CXCR2 receptor and the ERK1/2 and EGF pathways. Lab Invest, 2013, Vol.93, no 7, pp. 768-78.		10.1038/labinvest.2013.71
139	Morandi V., Petrik J.,Lawler J. Endothelial Cell Behavior Is Determined by Receptor Clustering Induced by Thrombospondin-1. Front		10.3389/fcell.2021.664696

	Cell Dev Biol, 2021, Vol.9, no, pp. 664696.		
140	Morel O., Jesel L., Freyssinet J.M.,Toti F. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, Vol.31, no 1, pp. 15-26.		10.1161/ATVBAHA.109.200956
141	Mulcahy L.A., Pink R.C.,Carter D.R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. J Extracell Vesicles, 2014, Vol.3, no.		10.3402/jev.v3.24641
142	Nass J., Terglane J.,Gerke V. Weibel Palade Bodies: Unique Secretory Organelles of Endothelial Cells that Control Blood Vessel Homeostasis. Front Cell Dev Biol, 2021, Vol.9, no, pp. 813995.		10.3389/fcell.2021.813995
143	Neskey D.M., Ambesi A., Pumiglia K.M.,McKeown-		10.1186/1756-9966-27-61

	Longo P.J. Endostatin and anastellin inhibit distinct aspects of the angiogenic process. J Exp Clin Cancer Res, 2008, Vol.27, no 1, pp. 61.		
144	Neubauer K.,Zieger B. Endothelial cells and coagulation. Cell Tissue Res, 2022, Vol.387, no 3, pp. 391-398.		10.1007/s00441-021-03471-2
145	Nishibori M., Cham B., McNicol A., Shalev A., Jain N.,Gerrard J.M. The protein CD63 is in platelet dense granules, is deficient in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, and appears identical to granulophysin. J Clin Invest, 1993, Vol.91, no 4, pp. 1775-82.		10.1172/JCI116388
146	Niu J., Wang K., Zhelyabovska O., Saad Y.,Kolattukudy P.E. MCP-1-induced protein promotes		10.1124/jpet.113.207316

	endothelial-like and angiogenic properties in human bone marrow monocytic cells. J Pharmacol Exp Ther, 2013, Vol.347, no 2, pp. 288-97.		
147	Nomura S., Inami N.,Iwasaka T. Differences in functional roles between activated platelets and platelet-derived microparticles. Thromb Haemost, 2007, Vol.98, no 5, pp. 1143-4.		10.1160/th07-03-0217
148	Nurden A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. Thromb Haemost, 2011, Vol.105 Suppl 1, no, pp. S13-33.		10.1160/THS10-11-0720
149	Oh S.P., Seki T., Goss K.A., Imamura T., Yi Y., Donahoe P.K., Li L., Miyazono K., ten Dijke P., Kim S.,Li E. Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta 1		10.1073/pnas.97.6.2626

	signaling in the regulation of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, Vol.97, no 6, pp. 2626-31.		
150	Olsson A.K.,Cedervall J. The pro-inflammatory role of platelets in cancer. Platelets, 2018, Vol.29, no 6, pp. 569-573.		10.1080/09537104.2018.1453059
151	Pardali E., Sanchez-Duffhues G., Gomez-Puerto M.C.,Ten Dijke P. TGF-beta-Induced Endothelial-Mesenchymal Transition in Fibrotic Diseases. Int J Mol Sci, 2017, Vol.18, no 10.		10.3390/ijms18102157
152	Park K.H., Lee T.H., Kim C.W.,Kim J. Enhancement of CCL15 expression and monocyte adhesion to endothelial cells (ECs) after hypoxia/reoxygenation and induction of ICAM-1 expression by CCL15 via the JAK2/STAT3 pathway in		10.4049/jimmunol.1202284

	ECs. J Immunol, 2013, Vol.190, no 12, pp. 6550-8.		
153	Parra-Izquierdo I., Lakshmanan H.H.S., Melrose A.R., Pang J., Zheng T.J., Jordan K.R., Reitsma S.E., McCarty O.J.T.,Aslan J.E. The Toll-Like Receptor 2 Ligand Pam2CSK4 Activates Platelet Nuclear Factor-kappaB and Bruton's Tyrosine Kinase Signaling to Promote Platelet-Endothelial Cell Interactions. Front Immunol, 2021, Vol.12, no, pp. 729951.		10.3389/fimmu.2021.729951
154	Patel P., Michael J.V., Naik U.P.,McKenzie S.E. Platelet FcgammaRIIA in immunity and thrombosis: Adaptive immunothrombosis. J Thromb Haemost, 2021, Vol.19, no 5, pp. 1149-1160.		10.1111/jth.15265

155	Patel S.R., Hartwig J.H.,Italiano J.E., Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. J Clin Invest, 2005, Vol.115, no 12, pp. 3348-54.		10.1172/JCI26891
156	Peerschke E.I., Yin W.,Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. Mol Immunol, 2010, Vol.47, no 13, pp. 2170-5.		10.1016/j.molimm.2010.05.009
157	Perez-Pujol S., Marker P.H.,Key N.S. Platelet microparticles are heterogeneous and highly dependent on the activation mechanism: studies using a new digital flow cytometer. Cytometry A, 2007, Vol.71, no 1, pp. 38-45.		10.1002/cyto.a.20354
158	Peterson J.E., Zurakowski D., Italiano J.E., Jr., Michel L.V., Fox L., Klement		10.1002/ajh.21732

	G.L.,Folkman J. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. Am J Hematol, 2010, Vol.85, no 7, pp. 487-93.		
159	Pilard M., Ollivier E.L., Gourdou-Latyszenok V., Couturaud F.,Lemarie C.A. Endothelial Cell Phenotype, a Major Determinant of Venous Thrombo-Inflammation. Front Cardiovasc Med, 2022, Vol.9, no, pp. 864735.		10.3389/fcvm.2022.864735
160	Pipili-Synetos E., Papadimitriou E.,Maragoudakis M.E. Evidence that platelets promote tube formation by endothelial cells on matrigel. Br J Pharmacol, 1998, Vol.125, no 6, pp. 1252-7.		10.1038/sj.bjp.0702191
161	Polentarutti N., Introna M., Sozzani S., Mancinelli R., Mantovani G.,Mantovani A.		- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9346360/

	Expression of monocyte chemotactic protein-3 in human monocytes and endothelial cells. Eur Cytokine Netw, 1997, Vol.8, no 3, pp. 271-4.		
162	Prokopi M., Pula G., Mayr U., Devue C., Gallagher J., Xiao Q., Boulanger C.M., Westwood N., Urbich C., Willeit J., Steiner M., Breuss J., Xu Q., Kiechl S.,Mayr M. Proteomic analysis reveals presence of platelet microparticles in endothelial progenitor cell cultures. Blood, 2009, Vol.114, no 3, pp. 723-32.		10.1182/blood-2009-02-205930
163	Puhm F., Boilard E.,Machlus K.R. Platelet Extracellular Vesicles: Beyond the Blood. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, Vol.41, no 1, pp. 87-96.		10.1161/ATVBAHA.120.314644

164	Quintanilla M., Castillo G., Kocic J.,Santibanez J.F., TGF-β and MMPs: A complex regulatory loop involved in tumor progression, in Matrix Metalloproteinases: Biology, Functions and Clinical Implications, N. Oshiro and E. Miyagi, Editors. 2012, Nova Science. p. 1-38.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29115550/
165	Radziwon-Balicka A., Moncada de la Rosa C., Zielnik B., Doroszko A.,Jurasz P. Temporal and pharmacological characterization of angiostatin release and generation by human platelets: implications for endothelial cell migration. PLoS One, 2013, Vol.8, no 3, pp. e59281.		10.1371/journal.pone.0059281
166	Randriamboavonjy V.,Fleming I. Platelet communication with the		10.1042/CS20180580

	vascular wall: role of platelet-derived microparticles and non-coding RNAs. Clin Sci (Lond), 2018, Vol.132, no 17, pp. 1875-1888.		
167	Rao L., Giannico D., Leone P., Solimando A.G., Maiorano E., Caporusso C., Duda L., Tamma R., Mallamaci R., Susca N., Buonavoglia A., Da Via M.C., Ribatti D., De Re V., Vacca A.,Racanelli V. HB-EGF-EGFR Signaling in Bone Marrow Endothelial Cells Mediates Angiogenesis Associated with Multiple Myeloma. Cancers (Basel), 2020, Vol.12, no 1.		10.3390/cancers12010173
168	Rendu F.,Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions.		10.1080/09537100120068170

	Platelets, 2001, Vol.12, no 5, pp. 261-73.		
169	Roberts A.B.,Sporn M.B. Regulation of endothelial cell growth, architecture, and matrix synthesis by TGF-beta. Am Rev Respir Dis, 1989, Vol.140, no 4, pp. 1126-8.		10.1164/ajrccm/140.4.1126
170	Santerre K., Cortez Ghio S.,Proulx S. TGF-beta-Mediated Modulation of Cell-Cell Interactions in Postconfluent Maturing Corneal Endothelial Cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, Vol.63, no 11, pp. 3.		10.1167/iovs.63.11.3
171	Sarabi A., Kramp B.K., Drechsler M., Hackeng T.M., Soehnlein O., Weber C., Koenen R.R.,Von Hundelshausen P. CXCL4L1 inhibits angiogenesis and induces undirected endothelial cell migration without affecting		10.1111/j.1538-7836.2010.04119.x

	endothelial cell proliferation and monocyte recruitment. J Thromb Haemost, 2011, Vol.9, no 1, pp. 209-19.		
172	Schafer A., Schulz C., Eigenthaler M., Fraccarollo D., Kobsar A., Gawaz M., Ertl G., Walter U.,Bauersachs J. Novel role of the membrane-bound chemokine fractalkine in platelet activation and adhesion. Blood, 2004, Vol.103, no 2, pp. 407-12.		10.1182/blood-2002-10-3260
173	Schmidt E.M., Schmid E., Munzer P., Hermann A., Eyrich A.K., Russo A., Walker B., Gu S., vom Hagen J.M., Faggio C., Schaller M., Foller M., Schols L., Gawaz M., Borst O., Storch A., Stournaras C.,Lang F. Chorein sensitivity of cytoskeletal organization and degranulation of platelets.		10.1096/fj.13-229286

	FASEB J, 2013, Vol.27, no 7, pp. 2799-806.		
174	Semple J.W., Italiano J.E., Jr.,Freedman J. Platelets and the immune continuum. Nat Rev Immunol, 2011, Vol.11, no 4, pp. 264-74.		10.1038/nri2956
175	Shellenberger T.D., Wang M., Gujrati M., Jayakumar A., Strieter R.M., Burdick M.D., Ioannides C.G., Efferson C.L., El-Naggar A.K., Roberts D., Clayman G.L.,Frederick M.J. BRAK/CXCL14 is a potent inhibitor of angiogenesis and a chemotactic factor for immature dendritic cells. Cancer Res, 2004, Vol.64, no 22, pp. 8262-70.		10.1158/0008-5472.CAN-04-2056
176	Shih C.H., Chiang T.B.,Wang W.J. A critical role for the regulation of Syk from agglutination to aggregation in human platelets. Biochem Biophys		10.1016/j.bbrc.2013.12.001

	Res Commun, 2014, Vol.443, no 2, pp. 580-5.		
177	Shu Z., Tan J., Miao Y.,Zhang Q. The role of microvesicles containing microRNAs in vascular endothelial dysfunction. J Cell Mol Med, 2019, Vol.23, no 12, pp. 7933-7945.		10.1111/jcmm.14716
178	Sidiropoulou S., Papadaki S., Tsouka A.N., Koutsaliaris I.K., Chantzichristos V.G., Pantazi D., Paschopoulos M.E., Hansson K.M.,Tselepis A.D. The Effect of Platelet-Rich Plasma on Endothelial Progenitor Cell Functionality. Angiology, 2021, Vol.72, no 8, pp. 776-786.		10.1177/0003319721998895
179	Siegel-Axel D.I.,Gawaz M. Platelets and endothelial cells. Semin Thromb		10.1055/s-2007-969025

	Hemost, 2007, Vol.33, no 2, pp. 128-35.		
180	Simons M., Gordon E.,Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, Vol.17, no 10, pp. 611-25.		10.1038/nrm.2016.87
181	Sinauridze E.I., Kireev D.A., Popenko N.Y., Pichugin A.V., Panteleev M.A., Krymskaya O.V.,Ataullakhanov F.I. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. Thromb Haemost, 2007, Vol.97, no 3, pp. 425-34.		10.1160/TH06-06-0313
182	Somajo S., Koshiar R.L., Norstrom E.,Dahlback B. Protein S and factor V in regulation of coagulation on platelet microparticles by		10.1016/j.thromres.2014.04.031

	activated protein C. Thromb Res, 2014, Vol.134, no 1, pp. 144-52.		
183	Staatz W.D., Rajpara S.M., Wayner E.A., Carter W.G.,Santoro S.A. The membrane glycoprotein Ia-IIa (VLA-2) complex mediates the Mg++-dependent adhesion of platelets to collagen. J Cell Biol, 1989, Vol.108, no 5, pp. 1917-24.		10.1083/jcb.108.5.1917
184	Stamatovic S.M., Keep R.F., Kunkel S.L.,Andjelkovic A.V. Potential role of MCP-1 in endothelial cell tight junction 'opening': signaling via Rho and Rho kinase. J Cell Sci, 2003, Vol.116, no Pt 22, pp. 4615-28.		10.1242/jcs.00755
185	Suffee N., Hlawaty H., Meddahi-Pelle A., Maillard L., Louedec L., Haddad O., Martin L., Laguillier C., Richard B., Oudar O.,		10.1007/s10456-012-9285-x

	Letourneur D., Charnaux N.,Sutton A. RANTES/CCL5-induced pro-angiogenic effects depend on CCR1, CCR5 and glycosaminoglycans. Angiogenesis, 2012, Vol.15, no 4, pp. 727-44.		
186	Suffee N., Le Visage C., Hlawaty H., Aid-Launais R., Vanneaux V., Larghero J., Haddad O., Oudar O., Charnaux N.,Sutton A. Pro-angiogenic effect of RANTES-loaded polysaccharide-based microparticles for a mouse ischemia therapy. Sci Rep, 2017, Vol.7, no 1, pp. 13294.		10.1038/s41598-017-13444-7
187	Sulpice E., Ding S., Muscatelli-Groux B., Berge M., Han Z.C., Plouet J., Tobelem G.,Merkulova-Rainon T. Cross-talk between the VEGF-A and HGF signalling pathways in		10.1042/BC20080221

	endothelial cells. Biol Cell, 2009, Vol.101, no 9, pp. 525-39.		
188	Sun X., Lu Q., Yegambaram M., Kumar S., Qu N., Srivastava A., Wang T., Fineman J.R.,Black S.M. TGF-beta1 attenuates mitochondrial bioenergetics in pulmonary arterial endothelial cells via the disruption of carnitine homeostasis. Redox Biol, 2020, Vol.36, no, pp. 101593.		10.1016/j.redox.2020.101593
189	Sun Y., Liu X.L., Zhang D., Liu F., Cheng Y.J., Ma Y., Zhou Y.J.,Zhao Y.X. Platelet-Derived Exosomes Affect the Proliferation and Migration of Human Umbilical Vein Endothelial Cells Via miR-126. Curr Vasc Pharmacol, 2019, Vol.17, no 4, pp. 379-387.		10.2174/1570161116666180313142139

190	Szilagyi B., Fejes Z., Rusznyak A., Fenyvesi F., Pocsi M., Halmi S., Griger Z., Kunapuli S.P., Kappelmayer J.,Nagy B., Jr. Platelet Microparticles Enriched in miR-223 Reduce ICAM-1-Dependent Vascular Inflammation in Septic Conditions. Front Physiol, 2021, Vol.12, no, pp. 658524.		10.3389/fphys.2021.658524
191	Tanegashima K., Suzuki K., Nakayama Y., Tsuji K., Shigenaga A., Otaka A.,Hara T. CXCL14 is a natural inhibitor of the CXCL12-CXCR4 signaling axis. FEBS Lett, 2013, Vol.587, no 12, pp. 1731-5.		10.1016/j.febslet.2013.04.046
192	Taraboletti G., Belotti D.,Giavazzi R. Thrombospondin modulates basic fibroblast growth factor activities on		10.1007/978-3-0348-7001-6_32

	endothelial cells. EXS, 1992, Vol.61, no, pp. 210-3.		
193	Urbantat R.M., Blank A., Kremenetskaia I., Vajkoczy P., Acker G.,Brandenburg S. The CXCL2/IL8/CXCR2 Pathway Is Relevant for Brain Tumor Malignancy and Endothelial Cell Function. Int J Mol Sci, 2021, Vol.22, no 5.		10.3390/ijms22052634
194	Urbich C., Dernbach E., Aicher A., Zeiher A.M.,Dimmeler S. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. Circulation, 2002, Vol.106, no 8, pp. 981-6.		10.1161/01.cir.0000027107.54614.1a
195	Ursoli Ferreira F., Eduardo Botelho Souza L., Hassibe Thome C., Tomazini Pinto M., Origassa C., Salustiano S., Marcel Faca V., Olsen Camara N., Kashima		10.3390/ijms20030458

	S.,Tadeu Covas D. Endothelial Cells Tissue-Specific Origins Affects Their Responsiveness to TGF-beta2 during Endothelial-to-Mesenchymal Transition. Int J Mol Sci, 2019, Vol.20, no 3.		
196	van der Poll T.,Parker R.I. Platelet Activation and Endothelial Cell Dysfunction. Crit Care Clin, 2020, Vol.36, no 2, pp. 233-253.		10.1016/j.ccc.2019.11.002
197	van Meeteren L.A.,ten Dijke P. Regulation of endothelial cell plasticity by TGF-beta. Cell Tissue Res, 2012, Vol.347, no 1, pp. 177-86.		10.1007/s00441-011-1222-6
198	Van Raemdonck K., Gouwy M., Lepers S.A., Van Damme J.,Struyf S. CXCL4L1 and CXCL4 signaling in human lymphatic and		10.1007/s10456-014-9417-6

	microvascular endothelial cells and activated lymphocytes: involvement of mitogen-activated protein (MAP) kinases, Src and p70S6 kinase. Angiogenesis, 2014, Vol.17, no 3, pp. 631-40.		
199	Varshney R., Murphy B., Woolington S., Ghafoory S., Chen S., Robison T.,Ahamed J. Inactivation of platelet-derived TGF-beta1 attenuates aortic stenosis progression in a robust murine model. Blood Adv, 2019, Vol.3, no 5, pp. 777-788.		10.1182/bloodadvances.2018025817
200	Ventura E., Weller M., Macnair W., Eschbach K., Beisel C., Cordazzo C., Claassen M., Zardi L.,Burghardt I. TGF-beta induces oncofetal fibronectin that, in turn, modulates TGF-beta superfamily signaling in		10.1242/jcs.209619

	endothelial cells. J Cell Sci, 2018, Vol.131, no 1.		
201	Verma S.,Lovren F. Evolving Role of Microparticles in the Pathophysiology of Endothelial Dysfunction. Clinical Chemistry, 2013, Vol.59, no 8, pp. 1166-1174.		10.1373/clinchem.2012.199711
202	Wagner D.D. Cell biology of von Willebrand factor. Annu Rev Cell Biol, 1990, Vol.6, no, pp. 217-46.		10.1146/annurev.cb.06.110190.001245
203	Wahl M.L., Moser T.L.,Pizzo S.V. Angiostatin and anti-angiogenic therapy in human disease. Recent Prog Horm Res, 2004, Vol.59, no, pp. 73-104.		10.1210/rp.59.1.73
204	Walia A., Yang J.F., Huang Y.H., Rosenblatt M.I., Chang J.H.,Azar D.T. Endostatin's emerging roles in angiogenesis, lymphangiogenesis, disease,		10.1016/j.bbagen.2015.09.007

	and clinical applications. Biochim Biophys Acta, 2015, Vol.1850, no 12, pp. 2422-38.		
205	Wang L., Dutta S.K., Kojima T., Xu X., Khosravi-Far R., Ekker S.C.,Mukhopadhyay D. Neuropilin-1 modulates p53/caspases axis to promote endothelial cell survival. PLoS One, 2007, Vol.2, no 11, pp. e1161.		10.1371/journal.pone.0001161
206	Wang M.,Liu R. CXCL16 protects against oxygen and glucose deprivation-induced injury in human microvascular endothelial cells-1: Potential role in ischemic stroke. J Cell Physiol, 2019, Vol.234, no 11, pp. 20149-20160.		10.1002/jcp.28616
207	Wang S., Lu X.A., Liu P., Fu Y., Jia L., Zhan S.,Luo Y. Endostatin has ATPase activity, which mediates its		10.1158/1535-7163.MCT-14-0836

	antiangiogenic and antitumor activities. Mol Cancer Ther, 2015, Vol.14, no 5, pp. 1192-201.		
208	Wang X.,Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. Adv Pharmacol, 2018, Vol.81, no, pp. 241-330.		10.1016/bs.apha.2017.08.002
209	Wang Z., Zhao G., Zeng M., Feng W.,Liu J. Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsiadagger. Biol Reprod, 2021, Vol.105, no 1, pp. 32-39.		10.1093/biolre/ioab060
210	Wassmer S.C., de Souza J.B., Frere C., Candal F.J., Juhan-Vague I.,Grau G.E. TGF-beta1 released from activated platelets can induce TNF-stimulated human brain endothelium apoptosis: a new mechanism for microvascular lesion		10.4049/jimmunol.176.2.1180

	during cerebral malaria. J Immunol, 2006, Vol.176, no 2, pp. 1180-4.		
211	Weber K.S., Nelson P.J., Grone H.J.,Weber C. Expression of CCR2 by endothelial cells : implications for MCP-1 mediated wound injury repair and In vivo inflammatory activation of endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, Vol.19, no 9, pp. 2085-93.		10.1161/01.atv.19.9.2085
212	Witte A., Chatterjee M., Lang F.,Gawaz M. Platelets as a Novel Source of Pro-Inflammatory Chemokine CXCL14. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, Vol.41, no 4, pp. 1684-1696.		10.1159/000471821
213	Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma.		10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x

	Br J Haematol, 1967, Vol.13, no 3, pp. 269-88.		
214	Wu Q., Tu H.,Li J. Multifaceted Roles of Chemokine C-X-C Motif Ligand 7 in Inflammatory Diseases and Cancer. Front Pharmacol, 2022, Vol.13, no, pp. 914730.		10.3389/fphar.2022.914730
215	Wu X., Ma J., Han J.D., Wang N.,Chen Y.G. Distinct regulation of gene expression in human endothelial cells by TGF-beta and its receptors. Microvasc Res, 2006, Vol.71, no 1, pp. 12-9.		10.1016/j.mvr.2005.11.004
216	Yadav S.,Storrie B. The cellular basis of platelet secretion: Emerging structure/function relationships. Platelets, 2017, Vol.28, no 2, pp. 108-118.		10.1080/09537104.2016.1257786

217	Yamada M., Kim S., Egashira K., Takeya M., Ikeda T., Mimura O.,Iwao H. Molecular mechanism and role of endothelial monocyte chemoattractant protein-1 induction by vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, Vol.23, no 11, pp. 1996-2001.		10.1161/01.ATV.0000096208.80992.63
218	Yan J., Bao H., Fan Y.J., Jiang Z.L., Qi Y.X.,Han Y. Platelet-derived microvesicles promote endothelial progenitor cell proliferation in intimal injury by delivering TGF-beta1. FEBS J, 2020, Vol.287, no 23, pp. 5196-5217.		10.1111/febs.15293
219	Yi D., Liu B., Wang T., Liao Q., Zhu M.M., Zhao Y.Y.,Dai Z. Endothelial Autocrine Signaling through CXCL12/CXCR4/FoxM1 Axis Contributes to Severe		10.3390/ijms22063182

	Pulmonary Arterial Hypertension. Int J Mol Sci, 2021, Vol.22, no 6.		
220	Yoshida M., Okubo N., Chosa N., Hasegawa T., Ibi M., Kamo M., Kyakumoto S.,Ishisaki A. TGF-beta-operated growth inhibition and translineage commitment into smooth muscle cells of periodontal ligament-derived endothelial progenitor cells through Smad- and p38 MAPK-dependent signals. Int J Biol Sci, 2012, Vol.8, no 7, pp. 1062-74.		10.7150/ijbs.4488
221	Yu G., Rux A.H., Ma P., Bdeir K.,Sachais B.S. Endothelial expression of E-selectin is induced by the platelet-specific chemokine platelet factor 4 through LRP in an NF-kappaB-dependent manner. Blood,		10.1182/blood-2004-07-2617

	2005, Vol.105, no 9, pp. 3545-51.		
222	Yu X., Zhao R., Lin S., Bai X., Zhang L., Yuan S.,Sun L. CXCL16 induces angiogenesis in autocrine signaling pathway involving hypoxia-inducible factor 1alpha in human umbilical vein endothelial cells. Oncol Rep, 2016, Vol.35, no 3, pp. 1557-65.		10.3892/or.2015.4520
223	Yuan X., Wu H., Li X., Chen L., Xiao Y., Chen Z., Liu G.,Lu P. SDF-1alpha/CXCR4 signaling promotes capillary tube formation of human retinal vascular endothelial cells by activating ERK1/2 and PI3K pathways in vitro. Mol Med Rep, 2022, Vol.26, no 4.		10.3892/mmr.2022.12821
224	Yun S.H., Sim E.H., Goh R.Y., Park J.I.,Han J.Y. Platelet Activation: The		10.1155/2016/9060143

	Mechanisms and Potential Biomarkers. Biomed Res Int, 2016, Vol.2016, no, pp. 9060143.		
225	Zhang C., Xia D., Li J., Zheng Y., Weng B., Mao H., Mei J., Wu T., Li M.,Zhao J. BMSCs and Osteoblast-Engineered ECM Synergetically Promotes Osteogenesis and Angiogenesis in an Ectopic Bone Formation Model. Front Bioeng Biotechnol, 2022, Vol.10, no, pp. 818191.		10.3389/fbioe.2022.818191
226	Zhang J., Zhang H., Chen Y., Fu J., Lei Y., Sun J.,Tang B. Platelet-derived growth factor D promotes the angiogenic capacity of endothelial progenitor cells. Mol Med Rep, 2019, Vol.19, no 1, pp. 125-132.		10.3892/mmr.2018.9692
227	Zhang Y., Fan K., Xu X.,Wang A. The TGF-beta1		10.1089/dna.2019.5194

	Induces the Endothelial-to-Mesenchymal Transition via the UCA1/miR-455/ZEB1 Regulatory Axis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. DNA Cell Biol, 2020, Vol.39, no 7, pp. 1264-1273.		
228	Zhang Y., Ma K.L., Gong Y.X., Wang G.H., Hu Z.B., Liu L., Lu J., Chen P.P., Lu C.C., Ruan X.Z.,Liu B.C. Platelet Microparticles Mediate Glomerular Endothelial Injury in Early Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2018, Vol.29, no 11, pp. 2671-2695		10.1681/ASN.2018040368
229	Zhang Y., Zhang W., Zha C.,Liu Y. Platelets activated by the anti-beta2GPI/beta2GPI complex release microRNAs to inhibit migration and tube formation of human umbilical vein endothelial		10.1186/s11658-018-0091-3

	cells. Cell Mol Biol Lett, 2018, Vol.23, no, pp. 24.		
230	Zhuge X., Murayama T., Arai H., Yamauchi R., Tanaka M., Shimaoka T., Yonehara S., Kume N., Yokode M.,Kita T. CXCL16 is a novel angiogenic factor for human umbilical vein endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun, 2005, Vol.331, no 4, pp. 1295-300		10.1016/j.bbrc.2005.03.200