

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

Степанова О.И.¹, Перевязкина М.А.^{1,2}, Маркова К.Л.¹, Сельков С.А.^{1,3},
Соколов Д.И.^{1, 2, 3}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

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 – мембранный 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 тромбцитарное 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 мемbrane представлена фосфатидилсерин, который дополнительно участвует в тромбообразовании за счет аккумулирования факторов коагуляции. Под влиянием сигналов микроокружения состав, фенотип тромбцитарных микровезикул, а также их функциональная направленность в отношении эндотелия может

Адрес для переписки:

Перевязкина Марина Алексеевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3д.
Тел.: 8 (911) 835-05-51.
E-mail: marinaperev17@mail.ru

Address for correspondence:

Marina A. Pereviazkina
D. Ott Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductive Medicine
3d Mendeleev Line
St. Petersburg
199034 Russian Federation
Phone: +7 (911) 835-05-51.
E-mail: marinaperev17@mail.ru

Образец цитирования:

О.И. Степанова, М.А. Перевязкина, К.Л. Маркова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов «Тромбоциты и их микровезикулы: фенотип, состав, влияние на эндотелий» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 6. С. 1219-1246.
doi: 10.15789/1563-0625-PAP-3008

© Степанова О.И. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.I. Stepanova, M.A. Pereviazkina, K.L. Markova,
S.A. Selkov, D.I. Sokolov “Platelets and platelet-derived
microvesicles: Phenotype, content, impact on endothelial cells”,
Medical Immunology (Russia)/Meditinskaya Immunologiya,
2025, Vol. 27, no. 6, pp. 1219-1246.
doi: 10.15789/1563-0625-PAP-3008

© Stepanova O.I. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-3008

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.

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

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

Stepanova O.I.^a, Pereviazkina M.A.^{a, b}, Markova K.L.^a, Selkov S.A.^{a, c},
Sokolov D.I.^{a, b, c}

^a D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Blood platelets are circulating anuclear 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 their cytological features (membranes and secretory granules), the platelets are capable of fast activation and interactions with different cells. Platelets are involved in hemostasis, immune reactions, and angiogenesis, being activated by sub-endothelial components, complement proteins, secretion products from other platelets. The activation is mediated via calcium ions. Upon these events, the 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 endothelium. Microvesicles represent a promising object of research, and the opportunities of their applications for diagnostics and therapy are being actively studied. Majority of circulating microvesicles are of platelet origin. The platelet-derived microvesicles contain cytokines and other proteins, lipids and nucleic acids (DNA, mRNA, microRNA). Microvesicles bear the surface markers of parental cells; phosphatidylserine is represented on their membrane, which additionally participates in clotting, due to deposition of blood coagulation factors. Under the influence of signals from microenvironment, the composition, phenotype of platelet microvesicles, as well as their functional abilities towards endothelium may vary, depending on the actual stimuli. Their effects upon angiogenesis and regeneration have not been sufficiently elucidated, with controversial effects reported in experimental studies. Increased levels of platelet microvesicles are observed in the disorders accompanied by endothelial dysfunction, thus suggesting their possible participation in these events. The effects of platelets and their microvesicles on endothelium, including activation of various signaling pathways in endothelial cells, still remain the subject of further research.

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

Поддержано грантом РНФ № 24-15-00002.

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 слabo

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 тМВ [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.

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 (табл. 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 из четырех трансмембранных гликопротеинов: GPIba и GPIb β , GPIX и GPV. Связь комплекса GPIb-IX-V с vWF осуществляется посредством субъединицы GPIba. Эта же субъединица может связываться с тромбином [22, 57]. Гликопротеин GPIb/IIIa (интегрин α Ib β 3, или CD41/CD61) – наиболее распространенный интегрин поверхности тромбоцитов. Он связывается с фибриногеном, фибрином, vWF и фибронектином. CD41/CD61 конститутивно 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 A₂, тромбин, коллаген и vWF [88].

Р-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 Р-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 Р-селектин возможна активация системы комплемента путем связывания C3b [58]. Тем не менее Р-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, Р-селектин), тканевого фактора (TF) и тромбомодулина ЭК [9, 174]. Тромбоцитарный CD154 может взаимодействовать с CD40 на поверхности В-лимфоцитов, усиливая продукцию 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].

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
GPIIaIIa (VLA-2)	Коллаген Collagen	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
VLA-5 ($\alpha 5\beta 1$)	Фибронектин Fibronectin	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
VLA-6 ($\alpha 6\beta 1$)	Ламинин Laminin	Адгезия к субэндотелию Adhesion to subendothelium
Toll-подобные рецепторы Toll-like receptors		
TLR1	Патоген-ассоциированные паттерны Pathogen-associated patterns	Активация тромбоцита, агрегация Platelet activation, aggregation
TLR2	Патоген-ассоциированные паттерны Pathogen-associated patterns	Активация тромбоцита, образование тромбоци- тарно-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
CCR3	CCL5, CCL7	Активация тромбоцитов, агрегация Platelet activation, aggregation
CCR4	CCL17, CCL22	Активация тромбоцитов, агрегация Platelet activation, aggregation
CX3CR1	Фракталкин Fractalkine	Активация тромбоцитов, агрегация Platelet activation, aggregation

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Рецептор тромбоцита Platelet receptor	Лиганд Ligand	Результат взаимодействия с лигандом Result of interaction
Другие рецепторы Other receptors		
Fc _γ RIIA	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 ₂ Y ₁	АДФ ADP	Активация тромбоцитов, агрегация Platelet activation, aggregation
P ₂ Y ₁₂	АДФ ADP	Костимуляция активации, агрегация тромбоцита Platelet costimulation, platelet aggregation

На поверхности тромбоцитов экспрессируются Toll-подобные рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR6. Активация тромбоцита возможна через трансдукцию сигнала TLR2 в случае взаимодействия его с бактериями, 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 Fc_γRIIA, содержащий активационный мотив ITAM. Активация тромбоцитарного Fc-рецептора повышает концентрацию цитоплазматического Ca²⁺, что приводит к дегрануляции тромбоцита, запуску метаболизма арахидоновой кислоты, экстернализации фосфатидилсерина, активации GPIbIIIa [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.

Тромбоциты: состав

Тромбоциты имеют в своем составе мембранный систему и специфические для тромбоцитов секреторные структуры – гранулы [216]. Система мембран тромбоцита состоит из двух компонентов: открытой каналикулярной системы (open canalicular system, OCS), осуществляющей связь между цитозолем и окружающей средой, и плотной тубулярной системы (dense tubular

system, DTS). DTS является местом депонирования ионов кальция и аденилаткиназы, а также некоторых ферментов, вовлеченных в активацию тромбоцитов, например для метаболизма арахидоновой кислоты – источника тромбоксана A₂. Вышедший из депо Ca²⁺ активирует цитозольные кальций-зависимые белки, тем самым инициируя активацию самого тромбоцита. Уровень Ca²⁺ контролируется кальциевыми АТФазами, которые, в свою очередь, регулируются цАМФ. При уменьшении цАМФ повышается уровень цитозольного Ca²⁺, 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) (табл. 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 мембранны 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, GPIbIIIa [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 (PPBP), CXCL8

ТАБЛИЦА 2. СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, АКТИВИРУЕМЫЕ В ЭК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА НИХ КОМПОНЕНТОВ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ
TABLE 2. 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 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 Р-селекттина, подавляет миграцию ЭК, подавляет ангиогенез, подавляет формирование трубок сосудов, ингибирует пролиферацию ЭК, нарушает действие на ЭК VEGF и других ростовых факторов, ингибирует bFGF- и EGF-индуцированную пролиферацию ЭК Стимулирует экспрессию Е-селекттина	NF- κ B P38 α MAPK Pras40, PI3K/Akt p21 $Cip1/WAF1$ и cdk2
CXCL5 (PF4alt)	CXCR3 (CXCR3A и CXCR3B)	Ангиостатическое действие, подавляет проангидиогенное действие CXCL12 на лимфатическом 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	p38 MAPK
CXCL7 (ENA-78)	CXCR2	Стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует продуцию ЭК VEGFA Stimulates proliferation, migration of endothelial cells and vessel tube formation.	AKT/NF- κ B
CXCL7 (PBP)	CXCR1, CXCR2	Стимулирует пролиферацию ЭК и их рекрутинг 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 precursors, their recruitment	PI3K/AKT/mTOR

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

		Сигнальный путь Signaling pathway
Фактор гранул тромбоцитов Platelet granule factor	Рецептор на ЭК Endothelial cell receptor	Эффект, оказываемый на ЭК Effect on endothelial cell
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
CXCL12(SDF-1α)	CXCR4	Стимуляция пролиферации и миграции ЭК, формирование 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
CXCL14 (BRAK)	CXCR4, CXCR7 – корецептор CXCR4, CXCR7 – co-receptor	Ингибирует миграцию ЭК, 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-1α, 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-1 α , CXCL16
CCL2 (MCP-1)	CCR2	Стимулирует формирование трубок сосудов, перестройку актинового цитоскелета 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
CCL5 (RANTES)	CCR1 and CCR5, and heparan sulfate proteoglycans, SDC1, SDC-4 or CD44	Стимулирует пролиферацию, миграцию и распластывание ЭК, формирование сосудистой сети (in vivo), стимулирует экспрессию MMP-9, участвует в формировании атеросклеротических бляшек, индуцирует эндотелиальную дисфункцию (периваскулярное воспаление) Stimulates proliferation, migration and spreading of endothelial cells. Induces capillary net formation <i>in vivo</i> . Stimulates MMP-9 expression, participates in atherosclerosis. Induces endothelial dysfunction (perivascular inflammation)
CCL7	CCR1, CCR2, CCR3	Данных не обнаружено No data

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Фактор гранул тромбоцитов Platelet granule factor	Рецептор на ЭК Endothelial cell receptor	Эффект, оказываемый на ЭК Effect on endothelial cell	Сигнальный путь Signaling pathway
βTG		Снижает продукцию PG_{I₂} в ЭК, не оказывает влияния на продукцию простагландинов Decreases production of PG _{I₂} in endothelial cells, does not effect on prostaglandin production	Данных не обнаружено No data
CCL15	CCR1	Стимулирует экспрессию ICAM-1 ЭК Stimulates expression of ICAM-1 in endothelial cells	JAK, PI3K, АКТ
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 проangiогенным действием, индуцирует экспрессию VEGF ЭК, индуцирует продукцию ЭК bFGF, что способствует эпителизально-мезенхимальной трансформации; усиливает проницаемость сосудов за счет потери ЭК молекул межклеточной адгезии β-кatenина и VE-кадгерина 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	IL-1R1/IL-1RACp, p38 MAPK, NF-κB
EGF	EGFR	Стимулирует миграцию ЭК, формирование трубок сосудов Stimulates endothelial cells migration, vessel tube formation	PI3K, MAPK (ERK1/2), eNOS
HGF	HGFR c-met	Стимулирует пролиферацию и миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует экспрессию мРНК NRP-1, VEGF, PIGF, TNFα, 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, PIGF, TNFα, IL-6, MMP-3, stimulates expression of VEGFR on endothelial cells; stimulates angiogenesis	FAK (focal adhesion kinase), ERK1/2, Rac1 (small GTPase)
bFGF	bFGFR1, bFGFR1I	Ангиогенный фактор, обладает митогенным эффектом в отношении ЭК, увеличивает проницаемость сосудов, стимулирует разрушение межклеточного матрикса Angiogenic factor with mitogenic effect; increases vessel permeability; stimulates extracellular matrix destruction	ERK-MAPK, PLC-γ/PKC, Ras

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Фактор гранул тромбоцитов Platelet granule factor	Рецептор на ЭК Endothelial cell receptor	Эффект, оказываемый на ЭК Effect on endothelial cell	Сигнальный путь Signaling pathway
IGF	IGF-1R	Стимулирует миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует продуцию 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, vessel tube formation	PDGFR-β/talin1/FAK комплекс PDGFR-β/talin1/FAK complex
TGF-β	ALK1 ALK5	Через рецептор ALK1 стимулирует пролиферацию, межклеточное взаимодействие, взаимодействие с межклеточным матриксом, формирование сосудов. через TGF-β стимулирует 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 apoptosis via ALK5	TGF сигналинг: TGF-β активирует Smad-путь – Smad2/3 и не относящаяся к Smad-пути – PI3K, MAPK-пути (ERK, p38, JNK), RKC, c-Abl, EphB2 TGF-β activates Smad pathway Smad2/3 and not related to Smad pathway – PI3K, MAPK pathways (ERK, p38, JNK), RKC, c-Abl, EphB2
VEGF	VEGFR1 VEGFR2 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 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. 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 VEGFR. Stimulates endothelial cells migration and NO production. Controls migration and adhesion via NRP-1	VEGFR1: активация PLC-γ, синергизм с эффектами от VEGFR2, активация пролиферации, миграции, увеличение жизнеспособности. VEGFR2: фосфолипаза-Сγ (PLC-γ) (ERK1/2 путь) – пролиферация и миграция ЭК, дифференцировка и гомеостаз ЭК; PI3K – АКТ – mTOR путь – жизнеспособность ЭК, регуляция вазомоторной активности и барьера функции зедотелия; PI3K/AKT – антигенез, созревание сосудов, метаболизм ЭК; SRC – адгезивность ЭК, проникаемость сосудов; small GTPases RHO, CDC42 и RAC1 – морфология клетки и перестройка цитоскелета, регуляция адгезии и миграции;

Таблица 2 (продолжение)
Table 2 (continued)

Фактор гранул тромбоцитов Platelet granule factor	Рецептор на ЭК Endothelial cell receptor	Эффект, оказываемый на ЭК Effect on endothelial cell	Сигнальный путь Signaling pathway
			<p>p38 МАРК – ангиогенез, жизнеспособность ЭК, миграция ЭК и прониаемость сосудов; индукция MCP-1 протеинкиназы С (PKC) и Ras/Raf/ERK1/2 MAPK-пути;</p> <p>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 белка-активатора-1.</p> <p>PI3K/Akt (p53, p21, FoxO1 и FoxO3a) VEGFR1: PLC-γ activation, synergism of effect with VEGFR2. Activation of migration, proliferation, survival.</p> <p>VEGFR2: proliferation, migration, differentiation and homeostasis of endothelial cells.</p> <p>PI3K – AKT – mTOR pathway – endothelial cells survival, vasoconstrictor function regulation.</p> <p>PI3K/AKT – angiogenesis, blood vessel maturation, endothelial cells metabolism.</p> <p>SRC – endothelium adhesion, vessel permeability, small GTPase Rho, CDC42 and Rac1 – cytoskeleton reorganisation, migration and adhesion regulation.</p> <p>p38 MAPK – angiogenesis, endothelium survival, endothelial cells migration, vessel permeability.</p> <p>NRP1: PI3K/Akt and p53, FoxOs, p21 activation leads to adhesion. MCP-1 induction occurs with activator protein-1.</p> <p>PI3K/Akt (p53, p21, FoxO1 and FoxO3a)</p>
MMPs			<p>Ангиогенный фактор: деградация межклеточного матрикса, активация ростовых факторов (FGF, HB-EGF, TGF, IGF), стимуляция пролиферации ЭК (за счет диссоциации адгезионных связей), стимуляция миграции ЭК</p> <p>Angiogenic factor. Extracellular matrix degradation; growth factor activation, endothelial cells proliferation and migration</p> <p>PAR-1</p>

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Table 2 (continued)

Фактор гранул тромбоцитов Platelet granule factor	Рецептор на ЭК Endothelial cell receptor	Эффект, оказываемый на ЭК Effect on endothelial cell	Сигнальный путь Signaling pathway
Ангиостатин Angiostatin	Каталитическая субъединица АТФ-сингтазы, аngiomотин, интегрин $\alpha v\beta 3$ Catalytic subunit of ATP-sintase, angiotonin, integrin $\alpha v\beta 3$	Антиangiогенный фактор: ингибирует миграцию ЭК, индуцирует CXCL8-индукционный ангиогенез, индукция апоптоза ЭК Antiangiogenic effect. Inhibits endothelial cells migration and CXCL8-induced angiogenesis. Induces apoptosis of endothelial cells	Киназа фокальной адгезии (КФА) focal adhesion kinase (FAK)
Эндостатин Endostatin	Гликаны-1 и 4, ламинин и нуклеолин; VEGFR1, VEGFR2/ KDR/Fk1, VEGFR3; интегрины $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ $\alpha v\beta 5$ Glycan 1 and 4, laminin, nucleolin; VEGFR1, VEGFR2/ KDR/Fk1, VEGFR3; integrins $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ $\alpha v\beta 5$	Антиangiогенный фактор: ингибирует VEGF- и bFGF-индуцированную миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, индуцирует 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. Stimulates apoptosis of endothelial cells.	Снижает экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL. Эндостатин обладает АТФазной активностью – вовлечен в активацию через Id1, Id3, MAPK/Erk, p38, Src. Блокирует VEGF-индуцированную активацию p38 МАРК и Erk Downregulated antiapoptotic proteins Bcl-2 and bcl-XL. Endostatin has APtase activity. Blocks VEGF-induced activation of p38 MAPK/Erk
TSP-1	Синдекан-4, LRP-1, CD36, интегрин $\alpha v\beta 3$, $\beta 1$ VEGFR2, CD47 Syndecan-4, LRP-1, CD36, integrin $\alpha v\beta 3$, $\beta 1$ VEGFR2, CD47	Ингибирует пролиферацию ЭК, стимулирует апогез ЭК. Через TSP1/LRP-1: регулирует адгезию ЭК. Через CD36: индукция апоптоза ЭК, модуляция функционирования VEGFR2, ингибция миграции ЭК и формирования трубок сосудов. Через $\alpha v\beta 3$: стимулирует адгезию и хемотаксис ЭК. Через $\beta 1$ -интегрин: ингибирует миграцию ЭК. Через CD47: антиangiогенный эффект Via TOP 1/LR-1: release of MMP 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 av β 3: stimulates adhesion and chemotaxis of endothelial cells. Via β 1-integrin: inhibits the migration of endothelial cells. Via CD47: antiangiogenic effect	Синдекан-4: РКCa, Akt, и Wnt CD36: Fyn, JNK, и p38МАРК Интегрины: Erk1/2 Syndecan-4: РКCa, Akt, and Wnt CD36: Fyn, JNK, and p38MAPK Integrins: Erk1/2

(IL-8), CXCL12 (SDF-1 α), CXCL14 (BRAK) CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL15, CCL17 (TARC), CCL18 (PARK), EGF, HGF, TGF- β , IGF, PDGF, VEGF, ангиостатин, эндостатин, GM-CSF, TSP-1, фактор V, β TG, HRGP, плазминоген, PAI 1, α 1-PI, TFPI, vWF, хондроитин-сульфат, фибронектин, витронектин, Р-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 антиангиеонные 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 рН, плотные гранулы склонны акумулировать моноамины и некоторые полипищеские лекарственные 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 cascada 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 мемbrane 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 тромбо-

цита, 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 (табл. 2). Тромбоциты содержат различные хемокины С-Х-С (α -хемокины) и С-С группы (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-1 β) секретируется активированными тромбоцитами как свободно, так и в составе МВ, и способствует прикреплению нейтрофилов к сосудистой стенке. На поверхности ЭК конститтивно присутствуют рецепторы к IL-1 β и взаимодействия ЭК с этим лигандом приводят к изменению их фенотипа. В неактивированном состоянии тромбоцита IL-1 β запасается в виде неактивного предшественника – про-IL-1 β , а при активации быстро преобразуется в активную форму. Помимо этого, тромбоциты способны синтезировать IL-1 β *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 антиангиеонные факторы. К проангиогенным соединениям относятся различные ростовые факторы, например, VEGF, bFGF, PDGF (табл. 3). К антиангиеонным 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, TGF- β , VEGF, EGF и другие [168]. VEGF – это специфический митоген ЭК, повышающий пролиферацию, миграцию и образование

ТАБЛИЦА 3. ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ НА МЕМБРАНЕ И В СОСТАВЕ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ

TABLE 3. 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 CD62p, GPIIbIIIa, CD36, CD9, CD31, ostonectin	CXCL1 (GRO- α), CXCL4 (PF4), CXCL4L1 (PF4alt), CXCL5 (ENA-78), CXCL7 (PBp), CXCL8 (IL-8), CXCL12 (SDF-1 α), CXCL14 (BRAK), CXCL16, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL15, CCL17 (TARC), CCL18 (PARK), IL-1 β , IL-1 α , EGF, HGF, bFGF, TGF- β , IGF, PDGF, VEGF, аngiostatin, эндостатин, GM-CSF, TSP-1, фактор V, β TG, HRGP, плазминоген, PAI 1, α 1-PI, TFPI, ν WF, хондроитин-сульфат, фибронектин, витронектин, Р-селектин, CD40L, β -дефенсин CXCL1 (GRO- α), CXCL4 (PF4), CXCL4L1 (PF4alt), CXCL5 (ENA-78), CXCL7 (PBp), CXCL8 (IL-8), CXCL12 (SDF-1 α), CXCL14 (BRAK), CXCL16, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL15, CCL17 (TARC), CCL18 (PARK), IL-1 β , IL-1 α , EGF, HGF, bFGF, TGF- β , IGF, PDGF, VEGF, angiostatin, endostatin, GM-CSF, TSP-1, factor V, β TG, HRGP, plasminogen, PAI 1, α 1-PI, TFPI, ν WF, chondroitin sulfate, fibronectin, vitronectin, P-selectin, CD40L, 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

ние 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 TGF- β . Он способствует заживлению поврежденных сосудов, стимулирует ангиогенез, регулирует воспалительные реакции. Помимо этого, TGF- β участвует в патологических процессах: опухолеобразовании, атеросклерозе. Именно тромбоциты являются основным источником плазменного TGF- β . TGF- β 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 TGF- β на ЭК его роль в ангиогенезе остается предметом активного изучения. Reцепторами TGF- β являются сериновые и треониновые киназы. Выделяют 7 типов рецепторов I типа – ALK1-7 (activin receptor-like kinase) и 5 типов рецепторов TGF- β II типа. Корецепторами для рецепторов TGF- β служат эндоглин и β -гликан (TGF- β R III типа). Наибольшее значение для реализации влияния TGF- β на ЭК имеют ALK1 и ALK5. Рецептор TGF- β ALK1 и его корецептор эндоглин индуцируют внутриклеточные сигнальные пути

Smad1, Smad5 и Smad8. Взаимодействие TGF- β с ALK5 и T β RII 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 TGF- β -стимулированной пролиферации ЭК задействованы регуляторы клеточного цикла CCT4 и CDC6. Также активация ALK-1 стимулирует экспрессию ЭК генов JunD, CDK5, CCT4, CDC6, MMP-10, 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 TGF- β через receptor 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 α 6 [215]. TGF- β 1, активируя ERK-сигнальный путь при связывании с ALK5, усиливает экспрес-

сию 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, TGF- β принимает участие в переключении характера ангиогенеза, поскольку показано, что при росте ЭК на коллагене TGF- β ингибирует пролиферацию и миграцию ЭК, одновременно стимулирует организацию ЭК в трехмерные трубчатые структуры [169].

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

TGF- β оказывает значительное влияние на организацию тканей, оказывая влияние на секреторную активность и экспрессию поверхностных молекул ЭК. Показано, что TGF- β стимулирует продукцию ЭК IL-6 и IL-8, что способствует межклеточной организации и развитию ткани [17, 44]. Кроме того, TGF- β оказывает значительное влияние на адгезивность ЭК и взаимодействие ЭК с компонентами межклеточного матрикса. В частности, TGF- β 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 TGF- β оказывает на возможную трансформацию ЭК в коллаген-продуцирующие миофибробласты, что вносит вклад в патологические изменения ЭК, в частности при стенозе аорты [199].

Участие TGF- β в стимуляции эпителиально-мезенхимальной трансформации является еще одним механизмом влияния TGF- β на формирование тканей. Эпителиально-мезенхимальная трансформация представляет собой переключение развития ЭК в направлении мезенхимальных клеток и характеризуется потерей характер-

ных для ЭК маркеров:PECAM-1, VE-кадгерин, 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, TGF- β в зависимости от микроокружения может проявлять как проангидиогенную, так и антиангидиогенную функциональную активность, принимать участие как в нормальном, так и аномальном развитии тканей. Тромбоциты секрецируют разнообразные по природе вещества, выполняющие в организме человека различные функции: гемостаз, регуляцию ангиогенеза, защиту от патогенов. Секреции и изменению фенотипа тромбоцитов предшествует процесс активации.

Активация тромбоцитов и их взаимодействие с эндотелием

В покоящемся состоянии ЭК экспрессируют эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазу-1 (CD39), которая превращает АТФ в аденоzin и, таким образом, предотвращает активацию и агрегацию тромбоцитов. Помимо этого, ЭК синтезируют оксид азота (NO), ингибирующий экспрессию тромбоцитом Р-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-А₂, серотонином, АДФ, АТФ). Действие всех активаторов опосредуется через Ca²⁺ [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 взаимодей-

ствия 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 ($\alpha 2\beta 1$), $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ [88, 159].

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 Р-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), мембранный 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 антиангидиогенных факторов тромбоцитов можно назвать эндостатин, TSP-1, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) и ангиостатин. Также тромбоциты продуцируют значительные количества провоспалительного цитокина IL-1 β , хемокины, PF4 и RANTES [32, 71, 158]. Есть предположение, что действие тромбоцитарных антиангидиогенных 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-индексированной миграции ЭК [194]. Другие данные указывают на то, что тромбоциты за счет контактных взаимодействий (CD41/CD61) и при значительном участии TGF- β стимулируют апоптоз ЭК мозговых микрососудов [210]. Таким об-

разом, эффекты тромбоцитов на ангиогенез остаются недостаточно изученными.

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 мембранны 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 мембранны, данный фосфолипид присутствует на мемbrane 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 мембранныго 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 A2, 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), Р-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 мембранны 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 проокоагуляторный 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-1 β , 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 126-3р (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].

Взаимодействие тромбоцитарных МВ с ЭК

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 ЭК 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, TNF α , и фактора NF- κ B, 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 провоспалительного 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-142-3р 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-7а в составе тМВ подавляет синтез тромбоспондина в ЭК, что стимулирует образование ими трубок сосудов [177]. С другой стороны, miR-96 и miR-26а тМВ специфически ингибируют трансляцию Р-селектина и PDGFR в HUVEC, препятствуя миграции ЭК, образованию трубок сосудов и ранозаживлению [229]. Перенос miR-142-3р из тМВ в ЭК вызывает аномальную пролиферацию ЭК и способствует развитию эндотелиальной дисфункции [18, 177]. Комплексы Ago2-miR-223 [166] в составе тМВ регулируют экспрессию ЭК-рецептора инсулин-подобного фактора-1 (IGF1R), 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 МВ [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-мишениях, в том числе и в ЭК, является предметом интенсивного изучения (табл. 3) [124]. Ключевую роль в реализации биологических эффектов МВ после их поглощения клеткой-реципиентом играет PI3K сигнальный путь. Экспрессированные в МВ FasL и TRAIL регулируют апоптоз клетки-мишени. Такие элементы тМВ, как GPI α , GPI β/γ , Р-селектин и CD40L активируют в клетке-мишени путь NF-кВ, 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, контролиру-

ется такими ферментами внутриклеточного сигналинга, как ERK1/2, PI3K, NF-кВ [121, 124]. В самих тромбоцитах и их МВ PI3K участвует в агрегации тромбоцитов и формировании тромба, высвобождении кальция, реализации экзоцита [115]. Для агрегации тромбоцитов вследствие связывания GPI β/γ 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.

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 антиангиогенные, 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 практическое использование в настоящее время. Ангиогенез, в свою очередь, является сложно-скординированным 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 ангиогенеза в норме и при патологии.

Список литературы / References

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. 102-113.
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. 131-138.
3. Adams T.E., Epa V.C., Garrett T.P., Ward C.W. Structure and function of the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2000, Vol. 57, no. 7, pp. 1050-1093.
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.
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, ar72. doi: 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. Platelet-derived extracellular vesicles may contribute to the hypercoagulable state in preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.*, 2021, Vol. 148, 103380. doi: 10.1016/j.jri.2021.103380.
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, 5. doi: 10.1186/1479-5876-7-5.
8. André 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. 896-869.
9. André P., Prasad K.S., Denis C.V., He M., Papalia J.M., 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. 247-252.
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, 8580. doi: 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, 10230. doi: 10.3390/ijms221910230.
12. Arefieva T.I., Kukhtina N.B., Antonova O.A., Krasnikova T.L. MCP-1-stimulated chemotaxis of monocytic and endothelial cells is dependent on activation of different signaling cascades. *Cytokine*, 2005, Vol. 31, no. 6, pp. 439-446.
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. 7155-7160.
14. Bach L.A. Endothelial cells and the IGF system. *J. Mol. Endocrinol.*, 2015, Vol. 54, no. 1, pp. R1-R13.
15. Badimon L., Suades R., Fuentes E., Palomo I., Padro T. Role of platelet-derived microvesicles as crosstalk mediators in atherothrombosis and future pharmacology targets: a link between inflammation, atherosclerosis, and thrombosis. *Front. Pharmacol.*, 2016, Vol. 7, 293. doi: 10.3389/fphar.2016.00293.
16. Baj-Krzyworzeka M., Majka M., Pratico D., Ratajczak J., Vilaira 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. 450-459.
17. Balaphas A., Meyer J., Perozzo R., Zeisser-Labouebe M., Berndt S., Turzi A., Fontana P., Scapozza L., Gonelle-Gispert C., Buhler L.H. Platelet Transforming Growth Factor-beta1 Induces Liver Sinusoidal Endothelial Cells to Secrete Interleukin-6. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 5, 1311. doi: 10.3390/cells9051311.
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.
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, 6508709. doi: 10.1155/2018/6508709.
20. Becker R.C., Sexton T., Smyth S.S. Translational 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. 853-859.
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. *Exp. Hematol. Oncol.*, 2022, Vol. 11, no. 1, 19. doi: 10.1186/s40164-022-00273-2
23. Bikfalvi A. Platelet factor 4: an inhibitor of angiogenesis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2004, Vol. 30, no. 3, pp. 379-385.
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. 346-354.
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.*, 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. 2166-2179.
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. 403-417.
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 phosphatidylinositide 3-kinase/Akt signaling. *Circ. Res.*, 2012, Vol. 111, no. 10, pp. 1297-1307.
29. Brambillia 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, 4811. doi: 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. 122-133.
31. Brill A., Dashevsky O., Rivo J., Gozal Y., Varon D. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization. *Cardiovasc. Res.*, 2005, Vol. 67, no. 1, pp. 30-38.
32. Brill A., Elinav H., Varon D. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. *Cardiovasc. Res.*, 2004, Vol. 63, no. 2, pp. 226-235.
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. 155-167.
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. 5489-5496.
35. Burger D., Schock S., Thompson C.S., Montezano A.C., Hakim A.M., Touyz R.M. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin. Sci.*, 2013, Vol. 124, no. 7, pp. 423-441.
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, 165604. doi: 10.1016/j.bbadiis.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 permeability. *Circ. Res.*, 2004, Vol. 94, no. 5, pp. 664-670.
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. 4125-4132.
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. 130-137.
40. Chatterjee M., Gawaz M. Platelet-derived CXCL12 (SDF-1alpha): basic mechanisms and clinical implications. *J. Thromb. Haemost.*, 2013, Vol. 11, no. 11, pp. 1954-1967.
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. 720-726.
42. Chavakis E., Dimmeler S. Regulation of endothelial cell survival and apoptosis during angiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, Vol. 22, no. 6, pp. 887-893.
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- κ B pathway in colorectal cancer. *Cell Death Dis.*, 2019, Vol. 10, no. 3, 178. doi: 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.
45. Chen Y., Shen J., Nilsson A.H., Goncalves I., Edsfeldt A., Engstrom G., Zaigham S., Melander O., Orholm 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.
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 circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, no. 2, e0172558. doi: 10.1371/journal.pone.0172558.
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. 137-144.
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. 3527-3561.
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. 463-469.
50. Clemetson K.J., Clemetson J.M., Proudfoot A.E., Power C.A., Bagiolini M., Wells T.N. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4, and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. *Blood*, 2000, Vol. 96, no. 13, pp. 4046-4054.
51. Coenen D.M., Mastenbroek T.G., Cosemans J. Platelet interaction with activated endothelium: mechanistic insights from microfluidics. *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. 1376-1387.
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.
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 PDGF-BB/PDGFR-beta signaling promotes osteoarthritis by enhancing angiogenesis-dependent abnormal subchondral bone formation. *Bone Res.*, 2022, Vol. 10, no. 1, 58. doi: 10.1038/s41413-022-00229-6.
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. 1023-1029.
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.*, 1997, Vol. 138, no. 3, pp. 707-717.
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. 23776-23783.
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. 871-879.
59. Derler R., Gesslbauer B., Weber C., Strutzmann E., Miller I., Kungl A. Glycosaminoglycan-Mediated Downstream Signaling of CXCL8 Binding to Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, Vol. 18, no. 12, 2605. doi: 10.3390/ijms18122605.
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. 4816-4822.
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. 1008-1015.
62. Dwyer J., Hebda J.K., Le Guelte A., Galan-Moya E.M., Smith S.S., Azzi S., Bidere N., Gavard J. Glioblastoma cell-secreted interleukin-8 induces brain endothelial cell permeability via CXCR2. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 9, e45562. doi: 10.1371/journal.pone.0045562.
63. Edelstein L.C. The role of platelet microvesicles in intercellular communication. *Platelets*, 2017, Vol. 28, no. 3, pp. 222-227.
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.
65. Eustes A.S., Dayal S. The Role of Platelet-Derived Extracellular Vesicles in Immune-Mediated Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 14, 7837. doi: 10.3390/ijms23147837.
66. Fahey E., Doyle S.L. IL-1 Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1426. doi: 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. 1731-1738.
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 thrombus formation in vivo. *Blood*, 2006, Vol. 107, no. 2, pp. 535-541.
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. 131-138.
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, 18061. doi: 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, 13401. doi: 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. 1413-1422.
73. Gachet C. Identification, characterization, and inhibition of the platelet ADP receptors. *Int. J. Hematol.*, 2001, Vol. 74, no. 4, pp. 375-381.
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. 1516-1521.
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.

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 regulate ICAM1 expression. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 19, pp. 3908-3917, 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. 617-623.
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.
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 its transcriptional regulation by inflammatory cytokines. *J. Biol. Chem.*, 1998, Vol. 273, no. 7, pp. 4282-4287.
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. 1121-1127.
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. 3704-3718.
82. Hara T., Tanegashima K. CXCL14 antagonizes the CXCL12-CXCR4 signaling axis. *Biomol. Concepts*, 2014, Vol. 5, no. 2, pp. 167-173.
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, e50767. doi: 10.15252/embr.202050767.
84. Henn V., Steinbach S., Buchner K., Presek P., Kroczeck R.A. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood*, 2001, Vol. 98, no. 4, pp. 1047-1054.
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. 210-212.
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.*, 2007, Vol. 100, no. 4, pp. 590-597.
87. Hu C., Jiang X. Role of NRP-1 in VEGF-VEGFR2-Independent Tumorigenesis. *Target Oncol.*, 2016, Vol. 11, no. 4, pp. 501-505.
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, 26. doi: 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 role in vascular dysfunction. *Front. Endocrinol.*, 2023, Vol. 14, 1154158. doi: 10.3389/fendo.2023.1154158.
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. 1889-1898.
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. 1736-1746.
92. Israels S.J., McMillan-Ward E.M. CD63 modulates spreading and tyrosine phosphorylation of platelets on immobilized fibrinogen. *Thromb. Haemost.*, 2005, Vol. 93, no. 2, pp. 311-318.
93. Italiano J.E., Jr., Lecine P., Shivedasani 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. 1299-1312.
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. 1227-1233.
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. 752-760.
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, 938397. doi: 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 human endothelial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2018, Vol. 105, 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, 2345279. doi: 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. 984-993.
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. 601-609.
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.*, 1999, Vol. 103, no. 6, pp. 879-887.
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. 1255-1261.
104. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter R.M. CXC chemokines in cancer angiogenesis and metastases. *Adv. Cancer Res.*, 2010, Vol. 106, pp. 91-111.
105. Kim H.K., Song K.S., Chung J.H., Lee K.R., Lee S.N. Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. *Br. J. Haematol.*, 2004, Vol. 124, no. 3, pp. 376-384.
106. Kraemer B.F., Campbell R.A., Schwert 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, e1002355. doi: 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.*, 2005, Vol. 335, no. 4, pp. 1107-1114.
108. Laffont B., Corduan A., Rousseau M., Duche 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. 311-323.
109. Langmann T. Cytokine signaling as key regulator of pathological angiogenesis in the eye. *EBioMedicine*, 2021, Vol. 73, 103662. doi: 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. 305-312.
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.
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. 4018-4028.
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.*, 2005, Vol. 118, Pt 19, pp. 4577-4586.
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.
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. 110-117.
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. 34758-34773.
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, e12390. doi: 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. 144-150.
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 migration of CD4(+) T cells into the infarcted heart via CCL5/CCR5 signaling. *Stem Cell Res. Ther.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 247. doi: 10.1186/s13287-022-02914-z.
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, 1154576. doi: 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. 1166-1174.
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 cell proliferation. *Exp. Cell Res.*, 2006, Vol. 312, no. 18, pp. 3631-3640.
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.
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.

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. 785-796.
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.
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.
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. 1817-1826.
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, pp. 193-203.
130. Mas-Bargues C., Alique M. Extracellular Vesicles as "Very Important Particles" (VIPs) in Aging. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 4, 4250. doi: 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.
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. 2111-2117.
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. 253-263.
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. Morphol. Embryol.*, 2018, Vol. 59, no. 2, pp. 455-467.
135. Meltzer 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. 3801-3808.
136. Merten M., Thiagarajan P. P-selectin expression on platelets determines size and stability of platelet aggregates. *Circulation*, 2000, Vol. 102, no. 16, pp. 1931-1936.
137. Mikolajczyk T.P., Nosalski R., Szczepaniak P., Budzyn K., Osmenda G., Skiba D., Sagan A., Wu J., Vinh A., 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. 1987-1999.
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. 768-778.
139. Morandi V., Petrik J., Lawler J. Endothelial Cell Behavior Is Determined by Receptor Clustering Induced by Thrombospondin-1. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, Vol. 9, 664696. doi: 10.3389/fcell.2021.664696.
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.
141. Mulcahy L.A., Pink R.C., Carter D.R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J. Extracell. Vesicles*, 2014, Vol. 3. doi: 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, 813995. doi: 10.3389/fcell.2021.813995.
143. Neskey D.M., Ambesi A., Pumiglia K.M., McKeown-Longo P.J. Endostatin and anastellin inhibit distinct aspects of the angiogenic process. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2008, Vol. 27, no. 1, 61. doi: 10.1186/1756-9966-27-61.
144. Neubauer K., Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res.*, 2022, Vol. 387, no. 3, pp. 391-398.
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. 1775-1782.
146. Niu J., Wang K., Zhelyabovska O., Saad Y., Kolattukudy P.E. MCP-1-induced protein promotes endothelial-like and angiogenic properties in human bone marrow monocytic cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2013, Vol. 347, no. 2, pp. 288-297.
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. 1143-1144.
148. Nurden A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 105, Suppl. 1, pp. S13-S33.
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 signaling in the regulation of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2000, Vol. 97, no. 6, pp. 2626-2631.
150. Olsson A.K., Cedervall J. The pro-inflammatory role of platelets in cancer. *Platelets*, 2018, Vol. 29, no. 6, pp. 569-573.
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, 2157. doi: 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 ECs. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 12, pp. 6550-6558.
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, 729951. doi: 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.
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. 3348-3354.
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. 2170-2175.
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.
158. Peterson J.E., Zurakowski D., Italiano J.E. Jr., Michel L.V., Fox L., Klement G.L., Folkman J. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am. J. Hematol.*, 2010, Vol. 85, no. 7, pp. 487-493.
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, 864735. doi: 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. 1252-1257.
161. Polentarutti N., Introna M., Sozzani S., Mancinelli R., Mantovani G., Mantovani A. Expression of monocyte chemotactic protein-3 in human monocytes and endothelial cells. *Eur. Cytokine Netw.*, 1997, Vol. 8, no. 3, pp. 271-274.
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. 723-732.
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.
164. Quintanilla M., Castillo G., Kocic J., Santibanez J.F. TGF- β and MMPs: A complex regulatory loop involved in tumor progression. In: Oshiro N., Miyagi E. (eds.). *Matrix Metalloproteinases: Biology, Functions and Clinical Implications*. Nova Science, 2012, pp. 1-38.
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, e59281. doi: 10.1371/journal.pone.0059281.
166. Randriamboavony V., Fleming I. Platelet communication with the vascular wall: role of platelet-derived microparticles and non-coding RNAs. *Clin. Sci.*, 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*, 2020, Vol. 12, no. 1, 173. doi: 10.3390/cancers12010173.
168. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*, 2001, Vol. 12, no. 5, pp. 261-273.
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. 1126-1128.
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, 3. doi: 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 endothelial cell proliferation and monocyte recruitment. *J. Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 9, no. 1, pp. 209-219.
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. 407-412.
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. Cholein sensitivity of cytoskeletal organization and degranulation of platelets. *FASEB J.*, 2013, Vol. 27, no. 7, pp. 2799-2806.
174. Semple J.W., Italiano J.E. Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 4, pp. 264-274.
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. 8262-8270.

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. Res. Commun.*, 2014, Vol. 443, no. 2, pp. 580-585.
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.
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.
179. Siegel-Axel D.I., Gawaz M. Platelets and endothelial cells. *Semin. Thromb. 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. 611-625.
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. 425-434.
182. Somajo S., Kosiar R.L., Norstrom E., Dahlback B. Protein S and factor V in regulation of coagulation on platelet microparticles by activated protein C. *Thromb. Res.*, 2014, Vol. 134, no. 1, pp. 144-152.
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. 1917-1924.
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, Pt 22, pp. 4615-4628.
185. Suffee N., Hlawaty H., Meddahi-Pelle A., Maillard L., Louedec L., Haddad O., Martin L., Laguillier C., Richard B., Oudar O., 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. 727-744.
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, 13294. doi: 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 endothelial cells. *Biol. Cell*, 2009, Vol. 101, no. 9, pp. 525-539.
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, 101593. doi: 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.
190. Szilagyi B., Fejes Z., Rusznyak A., Fenyvesi E., 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, 658524. doi: 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. 1731-1735.
192. Taraboletti G., Belotti D., Giavazzi R. Thrombospondin modulates basic fibroblast growth factor activities on endothelial cells. *EXS*, 1992, Vol. 61, pp. 210-213.
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, 2634. doi: 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. 981-986.
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 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, 458. doi: 10.3390/ijms20030458.
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.
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. 177-186.
198. van Raemdonck K., Gouwy M., Lepers S.A., Van Damme J., Struyf S. CXCL4L1 and CXCL4 signaling in human lymphatic and microvascular endothelial cells and activated lymphocytes: involvement of mitogen-activated protein (MAP) kinases, Src and p70S6 kinase. *Angiogenesis*, 2014, Vol. 17, no. 3, pp. 631-640.
199. Varshney R., Murphy B., Woolington S., Ghafoory S., Chen S., Robison T., Ahmed 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.
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 endothelial cells. *J. Cell Sci.*, 2018, Vol. 131, no. 1, jcs209619. doi: 10.1242/jcs.209619.

201. Verma S., Lovren F. Evolving Role of Microparticles in the Pathophysiology of Endothelial Dysfunction. *Clin. Chem.*, 2013, Vol. 59, no. 8, pp. 1166-1174.
202. Wagner D.D. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu. Rev. Cell Biol.*, 1990, Vol. 6, pp. 217-246.
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, pp. 73-104.
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, and clinical applications. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, Vol. 1850, no. 12, pp. 2422-2438.
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, e1161. doi: 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.
207. Wang S., Lu X.A., Liu P., Fu Y., Jia L., Zhan S., Luo Y. Endostatin has ATPase activity, which mediates its antiangiogenic and antitumor activities. *Mol. Cancer Ther.*, 2015, Vol. 14, no. 5, pp. 1192-1201.
208. Wang X., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol.*, 2018, Vol. 81, pp. 241-330.
209. Wang Z., Zhao G., Zeng M., Feng W., Liu J. Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsia/dagger. *Biol. Reprod.*, 2021, Vol. 105, no. 1, pp. 32-39.
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 during cerebral malaria. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 2, pp. 1180-1184.
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. 2085-2093.
212. Witte A., Chatterjee M., Lang F., Gawaz M. Platelets as a novel source of pro-inflammatory chemokine CXCL14. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2017, Vol. 41, no. 4, pp. 1684-1696.
213. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br. J. Haematol.*, 1967, Vol. 13, no. 3, pp. 269-288.
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, 914730. doi: 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. 12-19.
216. Yadav S., Storrie B. The cellular basis of platelet secretion: Emerging structure/function relationships. *Platelets*, 2017, Vol. 28, no. 2, pp. 108-118.
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.
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.
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 Pulmonary Arterial Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 6, 3182. doi: 10.3390/ijms22063182.
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. 1062-1074.
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*, 2005, Vol. 105, no. 9, pp. 3545-3551.
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. 1557-1565.
223. Yuan X., Wu H., Li X., Chen L., Xiao Y., Chen Z., Liu G., Lu P. SDF-1 α /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, 305. doi: 10.3892/mmr.2022.12821.
224. Yun S.H., Sim E.H., Goh R.Y., Park J.I., Han J.Y. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed. Res. Int.*, 2016, Vol. 2016, 9060143. doi: 10.1155/2016/9060143.
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 synergistically promotes osteogenesis and angiogenesis in an ectopic bone formation model. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2022, Vol. 10, 818191. doi: 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.

227. Zhang Y., Fan K., Xu X., Wang A. The TGF-beta1 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.
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 cells. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2018, Vol. 23, 24. doi: 10.1186/s11658-018-0091-3.
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. 1295-1300.

Авторы:

Степанова О.И. – младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Перевязкина М.А. – лаборант-исследователь лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Маркова К.Л. – младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Сельков С.А. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Соколов Д.И. – д.б.н., доцент, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Stepanova O.I., Junior Researcher, Laboratory of Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Pereviazkina M.A., Laboratory Assistant, Laboratory of Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine; Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Markova K.L., Junior Researcher, Laboratory of Intercellular Interactions., D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Selkov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Sokolov D.I., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Saint Petersburg Pasteur Institute; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation