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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фактор гранул тромбоцитов  Platelet granule factor | Рецептор на ЭК  Endothelial cell receptor | Эффект, оказываемый на ЭК  Effect on endothelial cell | Сигнальный путь  Signaling pathway |
| CXCL1  (GRO-α) | CXCR2 | Стимулирует ангиогенез (совместно с тромбином), повышает экспрессию ЭК CD31, Ang2, VEGF, KDR, MMP-1, MMP-2, EGF.  Angiogenesis stimulation (in combination with thrombin), increases expression of CD31, Ang2, VEGF, KDR, MMP-1, MMP-2, EGF | ERK1/2 |
| CXCL4 (PF4) | CXCR3 (CXCR3A и CXCR3В), LRP (Lipoprotein receptor-related protein ),  EphA2, [GPCR](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/g-protein-coupled-receptor) | Индуцирует экспрессию P-selectin, 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 E-селектин  Induces P-selectin expression, down-regulates endothelial cells migration, down-regulates vessel tube formation, inhibits endothelial cells proliferation, invades VEGF and other growth factor effect on endothelial cell  Inhibits bFGF and EGF-inducible proliferation of endothelial cells  Stimulates expression of E-selectin | NF-κB  P38α MAPK  Pras40 , PI3K/Akt  p21Cip1/WAF1 иcdk2 |
| CXCL4L1 (PF4alt) | CXCR3 (CXCR3A и CXCR3В) | Ангиостатическое действие, подавляет проангиогенной действие CXCL12 на лимфатич ЭК, подавляет формирование трубок сосудов, индуцирует хемокинез ЭК.  Angiostatic effect, invades proangiogenic effect of CXCL12 on lymphatic endothelium, invades vessel tube formation, induces chemokinesis of endothelial cells | р38 MAPK |
| CXCL5 (ENA-78) | CXCR2 | Стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует продукцию ЭК VEGFA.  Stimulates proliferation, migration of endothelial cells and vessel tube formation.  Stimulates production of VEGFA by endothelial cells | AKT/NF-κB |
| CXCL7 (PBP) | CXCR1, CXCR2 | Данные противоречивы. Способствует повреждению эндотелиальной выстилки сосудов, подавляет продукцию NO, еNOS, нарушает адгезию ЭК, увеличивает проницаемость эндотелиальной выстилки сосудов. С другой стороны, проангиогенный фактор, стимулирует ангиогенез; стимулирует дифференцировку предшественников эндотелиальных клеток в ЭК и их ректутинг в структуру сосудистой стенки  Conflicting data.  Promotes endothelium damage, down-regulates NO production, enOS. Down-regulates endothelial cell adhesion, increases vessel permeability. At the same time, PBP can stimulate angiogenesis by stimulating differentiation of endothelial cell precusors, their recruitment. | PI3K/AKT/mTOR |
| CXCL-8 (IL8) | Syndecan 4  CXCR1, CXCR2 | Стимулирует пролиферацию, перестройку цитоскелета и миграцию ЭК, формирование трубок сосудов.  Stimulates proliferation and migration of endothelial cells, cytoskeleton reorganization, vessel tube formation. | CXCR1: Coupled to Gi, G, Rho/Rho kinase, Phospholipase D  CXCR2: Coupled to Gi, G, ERK 1/2, PI-3-K, Rac/PAK |
| CXCL12(SDF-1α) | CXCR4 | Стимуляция пролиферации и миграции ЭК, формирования трубок сосудов, стимуляция экспрессии ЭК VEGF, bFGF, IL-8, ICAM-1  Stimulates proliferation and migration of endothelial cells, vessel tube formation. Stimulates expression of VEGF, bFGF, IL-8 and ICAM-1 by endothelial cells. | ERK1/2, PI3K, ионные Са2+-зависимые каналы  Ca2+-dependent ion channels |
| CXCL14 (BRAK) | CXCR4, CXCR7 – корецептор (co-receptor) | Ингибирует миграцию ЭК, связывается с FGF и предотвращает его связывание со специфическими R на ЭК  Inhibits migration of endothelial cells, binds FGF and blocks its specific binding with its receptors on endothelial cells |  |
| CXCL16 | CXCR6 | Стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК и предшественников ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует жизнеспособность ЭК и препятствует апоптозу ЭК, стимулирует продукцию HIF-1a, CXCL16  Stimulates proliferation and migration of endothelial cells and its precursors, vessel tube formation; stimulates survival of endothelial cells and prevents their apoptosis; stimulates production of HIF-1a, CXCL16 | ERK1/2, Akt, p38 pathways and HIF-1α modulation  PKA/CREB and PI3K– AKT–GSK3β |
| CCL2 (MCP-1) | CCR2 | Стимулирует формирование трубок сосудов, перестройку актинового цитосклета ЭК и комплексов плотных межклеточных контактов, увеличивает проницаемость эндотелиальной выстилки, стимулирует миграцию ЭК  Stimulates vessel tube formation, actin cytoskeleton reorganization and tight junction complexes reorganization; increases blood vessels permeability; stimulates migration of endothelial cells. | Endoplasmic reticulum stress marker - Grp78, autophagy marker - Beclin-1,  small GTPase RhoА, Rho kinase, PI3K, p42/44ERK1/2 |
| CCL5 (RANTES) | CCR1 and CCR5, and heparan sulfate proteoglycans, SDC1, SDC-4 or CD-44 | Стимулирует пролиферацию, миграцию и распластывание ЭК, формирование сосудистой сети (in vivo), стимулирует экспрессию ММР-9, участвует в формировании атеросклеротических бляшек, индуцирует эндотелиальную дисфункцию (периваскулярное воспаление)  Stimulates proliferation, migration and spreading of endothelial cells. Induces capillary net formation in vivo. Stimulates MMP-9 expression, participates in atherosclerosis. Induces endothelial dysfunction (perivascular inflammation) | PKCa путь  PKCa pathway |
| CCL7 | CCR1, CCR2, CCR3 | Данных не обнаружено  No data | Данных не обнаружено  No data |
| βTG |  | Снижает продукцию PGI2 в ЭК, не оказывает влияния на продукцию простагландина  Decreases production of PGI2 in endothelial cells, does not effect on prostaglandin production | Данных не обнаружено  No data |
| CCL15 | CCRI | Стимулирует экспрессию ICAM-1 ЭК  Stimulates expression of ICAM-1 in endothelial cells | JAK, PI3K, and AKT |
| CCL17 (TARC) | CCR4 | Контролирует пролиферацию и дифференцировку ЭК, усиление их адгезивности ЭК для лимфоцитов.  Controls proliferation and differentiation of endothelial cells, increases their adhesion capability towards lymphocytes | ERK1/2 MAPK |
| CCL18 (PARK) | CCR8 | Стимулирует миграцию ЭК, формирование трубок сосудов  Stimulates migration of endothelial cells and their capacity to form vessel tubes |  |
| IL-1β | IL-1R1 | Обладает проангиогенным действием, индуцирует экспрессию VEGF ЭК, индуцирует продукцию ЭК bFGF, что способствует эпителиально-мезенхимальной трансформации; усиливает проницаемость сосудов за счет потери ЭК молекул межклеточной адгезии β-catenin and VE-cadherin  Has proangiogenic effect, induces VEGF production. Induces bFGF production by endothelial cells that promotes epithelial-mesenchymal transition; increases vessel permeability due to the loss of EC intercellular adhesion molecules | IL-1R1/IL-1RAcP,  p38 MAPK,  NFκB. |
| EGF | EGFR | Стимулирует миграцию ЭК, формирование трубок сосудов  Stimulates endothelial cells migration, vessel tube formation | PI3K, MAPK ( ERK1/2) and eNOS |
| HGF | HGFR  c-met | Стимулирует пролиферацию и миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, стимулирует экспрессию мРНК NRP-1, VEGF, PlGF, TNFa, IL-6, MMP-3, стимулирует экспрессию VEGFR на ЭК, способствует VEGF-опосредованному ангиогенезу  Stimulates proliferation and migration of endothelial cells, vessel tube formation; stimulates expression of NRP-1, VEGF, PlGF, TNFa, IL-6, MMP-3, stimulates expression of VEGFR on endothelial cells; stimulates angiogenesis. | FAK (focal adhesion kinase), ERK1/2, Rac1 (small GTPase) |
| bFGF | bFGFRI, bFGFRII | Ангиогенный фактор, обладает митогенным эффектом в отношении ЭК, увеличивает проницаемость сосудов, стимулирует разрушение межклеточного матрикса матрикса  Angiogenic factor with mitogenic effect; increases vessel permeability; stimulates extracellular matrix destruction | ЕRK-MАPK, PLС-γ/PKС, Rаs. |
| IGF | IGF-1R | Стимулирует миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, cтимулирует продукцию ЭК NO, VEGF, MMP-2, MMP-9  Stimulates endothelial cell migration, vessel formation; stimulates production of NO, VEGF, MMP-2, MMP-9 | p-Akt, MAPK, protein kinase C, PI3 , ERK |
| PDGF | PDGFR | Ангиогенный фактор: стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК, формирование трубок сосудов  Angiogenic factor. Stimulates proliferation and migration of endothelial cells, vessel tube formation | PDGFR-β/talin1/FAK комплекс (complex) |
| TGFβ | ALK1  ALK5 | Через рецептор ALK1 стимулирует пролиферацию, межклеточное взаимодействие, взаимодействие с межклеточным матриксом, формирование сосудов.  Через рецептор ALK5 ингибирует пролиферацию и миграцию ЭК, вызывает апоптоз ЭК.  Стимулирует трансформацию клеток в миофибробласты или мезенхимальные клетки  Stimulates proliferation intercellular interaction, interaction with extracellular matrix, blood vessel formation via ALK1;  Inhibits proliferation and migration of endothelial cells and causes apoptosis via ALK5. | TGF signaling: TGFβ активирует Smad-путь - Smad2/3 и не относящиеся к Smad пути - PI3K, MAPK- ПУТИ (ERK, p38, JNK), PKC, c-Abl, EphB2  TGFβ activates Smad-pathway Smad2/3 and not related to Smad-pathway - PI3K, MAPK- ПУТИ (ERK, p38, JNK), PKC, c-Abl, EphB2 |
| VEGF | VEGFR1  VEFGR2  Neuropilin-1 (NRP-1) | Ангиогенный фактор: стимулирует пролиферацию, миграцию ЭК, проницаемость сосудов, стимулирует продукцию ЭК MCP-1; через VEGFR1 контролирует дифференцировку и миграцию ЭК; через рецептор VEGFR2 стимулирует пролиферацию ЭК, защищает ЭК от апоптоза; стимулирует миграционную активность ЭК, стимулирует синтез NO ЭК, стимулирует вазодилатацию, секрецию ЭК vWF; через NRP-1 контролирует миграцию ЭК, стимулирует ангиогенез, стимулирует адгезию ЭК.  Angiogenic factor. Stimulates proliferation, migration of endothelial cells. Increases endothelium permeability. Stimulates production of MCP-1 by endothelial cells. Controls differentiation and migration of endothelial cells via VEGFR. Stimulates proliferation, survival of endothelial cells via VEGFR2. Stimulates endothelial cells migration and NO production. Controls migration and adhesion via NRP-1. | VЕGFR1: активация PLС-γ, синергизм с эффектами от VEGFR2, активация пролиферации, миграции, увеличение жизнеспособности.  VEGFR2: phospholipase-Cγ (PLCγ) (ERK1/2 путь) –пролиферация и миграция ЭК, дифференцировка и гомеостаз ЭК;  PI3K–AKT–mTOR путь – жизнеспособность ЭК, регуляция вазомоторной активности и барьерной функции эедотелия;  PI3K/AKT – ангиогенез, созревание сосудов, метаболизм ЭК;  SRC – адгезивность ЭК, проницаемость сосудов;  small GTPases RHO, CDC42 и RAC1 - морфология клетки и перестройка цитоскелета, регуляция адгезии и миграции;  p38 MAPK - ангиогенез, жизнеспособность ЭК, миграция ЭК и проницаемость сосудов;  protein kinase C (PKC) и Ras/ Raf/ERK/MAPK пути;  NRP-1: PI-3K/Akt , с последующей активацией p53, FoxOs, p21, адгезия через NRP-1: NRP1-ABL (RAD51 protein);  индукция MCP-1 происходит при участии activator protein-1  PI3K/Akt (p53, p21, FoxO1 and FoxO3a)  VEGFR1: PLС-γ activation, synergism of effect with VEGFR2. Activation of migration, proliferation, survival.  VEGFR2: proliferation, migration, differentiation and homeostasis of endothelial cells.  PI3K–AKT–mTOR pathway - endothelial cells survival, vasomotor function regulation. PI3K/AKT - angiogenesis, blood vessel maturation, endothelial cells metabolism. SRC - endothelium adhesion, vessel permeability. small GTPase Rho, CDC42 and Rac1 - cytoskeleton reorganisation, migration and adhesion regulation. p38 MAPK - angiogenesis, endothelium survival, endothelial cells migration, vessel permeability. NRP1: PI3K/Akt and p53, FoxOs, p21 ativation leads to adhesion. MCP-1 induction occurs with activator protein-1 |
| MMPs |  | Ангиогенный фактор: деградация межклеточного матрикса, активация ростовых факторов (FGF, HB-EGF, TGF, IGF), стимуляция пролиферации ЭК (за счет диссоциации адгезионных связей), стимуляция миграции ЭК  Angiogenic factor. Extracellular matrix degradation; growth factor activation, endothelial cells proliferation and migration. | PAR-1 |
| Ангиостатин  Angiostatin | Каталитическая субъединица АТФ-синтазы, ангиомотин, интегрин αvβ3  Catalytic subunit of ATP-sintase, angiomotin, integrin αvβ3 | Антиангиогенный фактор: ингибирует миграцию ЭК, ингибирует CXCL8 – индуцированный ангиогенез ,индукция апоптоза ЭК  Antiangiogenic effect. Inhibits endothelial cells migration and CXCL8-induced angiogenesis. Induces apoptosis of endothelial cells. | focal adhesion kinase (FAK) |
| Эндостатин  Endostatin | Гликаны 1- и 4, ламинин и нуклеолин; VEGFR1,VEGFR2/KDR/Flk1, VEGFR3  интегрины α5β1, α3β1, α5β1, αvβ3 αvβ5  Glycan 1- and 4-, laminin, nucleolin; integrins. | Антиангиогенный фактор: ингибирует VEGF- и bFGF-индуцированную миграцию ЭК, формирование трубок сосудов, ингибирует пролиферацию и миграцию лимфатических ЭК, стимулирует апоптоз ЭК.  Antiangiogenic factor. Inhibits VEGF- and bFGF-induced endothelial cells migration, vessel tube formation; inhibits proliferation and migration of lymphatic endothelial cells. Stimulates apoptosis. | Cнижает экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 and Bcl-XL.  Эндостатин обладает АТФазной активностью – вовлечен в активацию через Id1, Id3, MAPK/Erk, p38, Src.  Блокирует VEGF-индуцированную активацию p38 MAPK и Erk.  Downregulated antiapoptotic proteins Bcl-2 and bcl-XL. Endostatin has APTase activity. Blocks VEGF-induced activation of p38 MAPK/Erk. |
| TSP-1 | Syndecan-4, LRP-1, CD36, интегрин (integrin) αvβ3, β1 VEGFR2, CD47 | Ингибирует пролиферацию ЭК,стимулирует апотоз ЭК.  Через Syndecan-4: регулирует адгезию ЭК.  Через TSP1/LRP-1: высвобождение ММРs из матрикса.  Через CD36: индукция апоптоза ЭК, модуляция функционирования VEGFR2, ингибиция миграции ЭК и формирования трубок сосудов.  Через αvβ3: стимулирует адгезию и хемотаксис ЭК.  Через β1-интегрин: ингибирует миграцию Э.  Через CD47: антиангиогенный эффект  Via TOP 1/LR-1: release of MMP from extracellular matrix.  Via CD 36: induction of endothelial cells apoptosis, modulation of VEGFR 2 functioning, inhibition of endothelial cells migration and vessel tube formation.  Via avß3: stimulates adhesion and chemotaxis of endothelial cells.  Via β1-integrin: inhibits the migration of endothelial cells.  Via CD47: antiangiogenic effect | Syndecan-4: PKCα, Akt, и Wnt  CD36: Fyn, JNK, и p38MAPK  Интегрины (integrins): Erk1/2 |